

Een gerandomiseerd, gecontroleerd fase II-onderzoek ter beoordeling van LY2875358 plus erlotinib versus erlotinib als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker met activerende EGFR-mutaties met gecontroleerde ziekte na een 8 weken durende inleidende behandeling met erlotinib.

Gepubliceerd: 02-05-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het vergelijken van de PFS bij LY2875358 plus erlotinibtherapie en erlotinib-monotherapie als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met gemetastaseerde NKLK (niet-kleincellige longkanker) met activerende EGFR...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44916

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I4C-MC-JTBB(a) (219-725)

Aandoening

- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

niet-kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly Nederland BV

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: EGFR-mutaties, erlotinib, niet-kleincellige longkanker, verworven resistentie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Werkzaamheid:

Primaire doelstelling:

Progressievrije overleving (PFS): de tijd vanaf de datum van randomisatie voor het onderzoek tot aan de datum van de eerste waarneming van objectieve radiografische progressie of overlijden ongeacht de oorzaak, zoals gedefinieerd in RECIST 1.1 (Eisenhauer et al. 2009).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

- Verandering in tumorgrootte (CTS): de verandering in tumorgrootte vanaf baseline tot aan meting van de kleinste tumorgrootte tijdens het onderzoek
- Algemene responspercentage (ORR): het percentage patiënten met een bevestigde CR of PR ten opzichte van baseline, zoals gedefinieerd in RECIST 1.1 (Eisenhauer et al. 2009)
- Tijd tot ziekteprogressie (TTPD): de tijd vanaf de datum van randomisatie

voor het onderzoek tot aan de datum van de eerste waarneming van objectieve progressie

- Duur van respons (DoR): de tijd vanaf de datum van het eerste bewijs van een bevestigde CR of PR tot aan de datum van objectieve progressie of de datum van overlijden ongeacht de oorzaak, indien dat eerder is
- Percentage gecontroleerde ziekte (DCR): het percentage patiënten in de analysepopulatie dat SD heeft of een bevestigde CR of PR ten opzichte van baseline tijdens het onderzoek; de respons is gedefinieerd in RECIST 1.1 (Eisenhauer et al. 2009)
- Totale overleving (OS): de tijd vanaf randomisatie tot aan overlijden ongeacht de oorzaak

Gezondheidsresultaten:

De symptomen van de patiënten en de QoL worden beoordeeld aan de hand van QLQ-C30 en QLQ-LC13 van de European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC).

Veiligheid:

Bijwerkingen, ernstige bijwerkingen, lichamelijke onderzoeken, metingen van vitale functies, klinische laboratoriumonderzoeken, stopzetting van de behandeling als gevolg van toxiciteit, alsmede veiligheid worden beoordeeld aan de hand van de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versie 4.0, van het National Cancer Institute (NCI).

Farmacokinetiek:

De parameters voor erlotinib omvatten de maximum- en minimumconcentratie bij steady state ($C_{ss,max}$ en $C_{ss,min}$) en de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve tijdens het doseringsinterval bij steady state (AUC^*,ss). De parameters voor LY2875358 omvatten mogelijk systemische klaring (systemic clearance; CL), distributievolume (V), $C_{ss,min}$ en modelparameters voor doelgedieerde geneesmiddelendispositie (TMDD), zoals receptorgedieerde klaring, niet-receptorgedieerde klaring, het volume van het centrale compartiment en het volume van het perifere compartiment.

Kandidaat-biomarkers:

Er worden tumorweefsel en bloedmonsters afgenomen en geanalyseerd op kandidaat-biomarkers die verband houden met de MET- en EGFR-sigtaalroutes of de NKLK-biologie. De tumormonsters kunnen onder meer, maar niet noodzakelijkerwijze uitsluitend onderzocht worden op MET-eiwitexpressie, MET- en EGFR-amplificatie, HGF-eiwitexpressie en de status van EGFR-mutatie (EGFRmt). De bloedmonsters kunnen onder meer, maar niet noodzakelijkerwijze uitsluitend onderzocht worden op de circulerende HGF-concentratie en het extracellulaire gekliefte domein van MET (MET ECD). De concentratie biomarkers in het bloed afkomstig van baseline, inleidende onderzoeksperiode en gerandomiseerde onderzoeksperiode kunnen worden vergeleken. Daarnaast kan er een evaluatie worden gemaakt van het tijdsverloop van de concentratie biomarkers in het bloed tijdens de gerandomiseerde onderzoeksperiode en de

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In onderzoek I4C-MC-JTBB wordt de hypothese onderzocht of de toevoeging van LY2875358 aan de standaardbehandeling erlotinib het ontstaan van verworven resistentie tegen erlotinib vertraagt, zoals gemeten op basis van de progressievrije overleving bij patiënten met niet-kleincellige longkanker in de eerste lijn met activerende EGFR-mutaties met gecontroleerde ziekte na een 8 weken durende inleidende behandeling met erlotinib-monotherapie.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is het vergelijken van de PFS bij LY2875358 plus erlotinibtherapie en erlotinib-monotherapie als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met gemetastaseerde NKLK (niet-kleincellige longkanker) met activerende EGFR-mutaties met gecontroleerde ziekte na een 8 weken durende inleidende behandeling met erlotinib-monotherapie.

Onderzoekopzet

Onderzoek I4C-MC-JTBB (JTBB) is een multicentrisch, gerandomiseerd, open-label, parallel, gecontroleerd fase 2-onderzoek bij patiënten met gemetastaseerde NKLK (stadium IV) met activerende EGFRmt met gecontroleerde ziekte na een 8 weken durende inleidende behandeling met erlotinib. Patiënten waarbij aan het eind van de inleidende onderzoeksperiode met erlotinib radiografisch gecontroleerde ziekte, worden gerandomiseerd naar LY2875358 plus erlotinib of erlotinib-monotherapie. Het onderzoek heeft tot doel in de onderzoekspopulatie een vergelijking te maken tussen de antitumoractiviteit en de veiligheid van beide behandelregimes als eerstelijnsbehandeling. In onderzoek JTBB wordt de hypothese onderzocht of de toevoeging van LY2875358 aan de standaardbehandeling erlotinib het ontstaan van therapieresistentie (*verworven resistentie*) tegen erlotinib vertraagt, zoals gemeten op basis van de PFS.

Er zullen ongeveer 179 patiënten voor onderzoek JTBB worden ingeschreven. Na registratie en afronding van de screeningsprocedures zullen alle geschikte patiënten worden ingeschreven en een inleidende behandeling krijgen met erlotinib-monotherapie (150 mg eenmaal daags (q.d.)). Alleen de patiënten die aan het eind van de 8 weken durende inleidende onderzoeksperiode geen radiografische of klinische ziekteprogressie hebben, zullen op een 1:1-basis gerandomiseerd worden naar een van deze twee armen:

Onderzoeksarm A:

- LY2875358 750 mg vlakke dosis als infusie van 1,5 uur (dag 1 en 15 van een cyclus van 28 dagen)
- Erlotinib 150 mg q.d. (cyclus van 28 dagen)

Controlearm B:

- Erlotinib 150 mg q.d. (cyclus van 28 dagen)

Er wordt een dynamische randomisatieprocedure gebruikt om de onbalans tussen de behandelarmen overeenkomstig de volgende factoren te beperken:

- MET-expressiestatus: MET-hoog vs. MET-laag vs. niet vaststelbaar
- De functionele status volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) aan het eind van de inleidende periode met erlotinib: 0 vs. 1 vs. 2
- De respons aan het eind van de inleidende periode met erlotinib: stabiele ziekte (stable disease; SD) vs. partiële response (PR) vs. volledige respons (complete response; CR) (d.w.z. een onbevestigde respons overeenkomstig de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), versie 1.1)
- Etniciteit: Oost-Aziatisch vs. niet-Oost-Aziatisch

Patiënten die gerandomiseerd worden naar de arm met erlotinib-monotherapie (arm B) krijgen ten tijde van objectieve ziekteprogressie een behandeling met LY2875358 plus erlotinib in de dosis en volgens het schema dat is opgesteld voor arm A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksproduct, dosering en wijze van toediening: LY2875358 (750 mg vlakke dosis intraveneus (i.v.), elke 2 weken (q2w)) Geplande behandelingsduur: ongeveer 14 maanden Inleidende periode: 8 weken ($\pm$ 1 week) Onderzoekperiode: tot aan ziekteprogressie of het optreden van onaanvaardbare toxiciteit (of beide) Follow-upperiode op korte termijn (na uitval): ongeveer 30 dagen Follow-upperiode op lange termijn (begint 1 dag na follow-up op korte termijn): tot aan overlijden of voltooiing van het onderzoek Referentietherapie, dosis en wijze van toediening: erlotinib 150 mg q.d. oraal toegediend

Inschatting van belasting en risico

Er zijn risico's verbonden aan het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel, erlotinib en de onderzoeksprocedures. Een overzicht treft u aan in bijlage 3 van de patiënten informatie brochure. Daarnaast kunnen de combinatie van geneesmiddelen en de onderzoeksprocedures andere, onbekende risico's met zich meebrengen.

Omdat deze patiënten ernstig ziek zijn en de behandelingsmogelijkheden beperkt, is het van belang geneesmiddelen te ontwikkelen die de levensduur en kwaliteit van leven zoveel mogelijk verbeteren. Het doel van dit onderzoek is te onderzoeken of het onderzoeksgeneesmiddel verworven resistentie tegen het standaardgeneesmiddel erlotinib vertraagt.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly Nederland BV

Lilly Corporate Center 1
Indianapolis IN46285
NL

Wetenschappelijk

Eli Lilly Nederland BV

Lilly Corporate Center 1
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)

Patienten:

[1] Hebben een histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van gemetastaseerde NKLK (stadium IV) ten tijde van inclusie in de studie (American Joint Committee on Cancer Staging Criteria for NSCLC, Zevende Editie; Edge et al. 2009).

[2] Hebben ten minste 1 meetbare lesie waarvan de aanwezigheid te beoordelen is door middel van standaard technieken met RECIST versie 1.1 (Eisenhauer et al. 2009). Voor patiënten met eerdere bestralingstherapie dienen meetbare lesies buiten een eerder

bestraald gebied te liggen indien dit de enige plaats van ziekte betreft, tenzij ziekteprogressie op die plaats is gedocumenteerd sinds de bestraling.

[3] Hebben moleculair bewijs van een EGFR mutatie waarvan bekend is dat deze is geassocieerd met medicatie gevoeligheid (G719X, exon 19 deletie, L858R, L861Q; verdere activerende EGFR mutatie kan hieronder vallen in de toekomst, indien ondersteund door wetenschappelijk bewijs na overleg met de sponsor). Deze vaststelling dient te worden gedaan op basis van een NKLK tumorsample gebaseerd op tests met een EGFR mutatie assay (of door middel van een geautoriseerd assay of door een lokaal assay gevalideerd in een lokaal laboratorium volgens institutionele richtlijnen en lokale zorgstandaard).

[4] Beschikbaarheid van adequaat materiaal afkomstig van een tumor na een biopsy of operatie (tumor blocks of slides) voor analyse van MET expressie status (benodigd voor stratificatie) en exploratoire biomarker analyses.

[5] Hebben een functionele status ≤ 2 op de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) schaal.

[6] Hebben niet eerder systemische chemotherapie ontvangen, of systemische therapie met biologics, of molecuul gerichte therapie voor NKLK (stadium IV). Patienten die chemotherapie als neoadjuvant of adjuvant therapie hebben gekregen voor NKLK in een vroeg stadium en deze therapie binnen ten minste zes maanden voorafgaand aan deelname hebben ontvangen, komen in aanmerking.

[7] Een adequate orgaanfunctie hebben, zoals aangetoond door de volgende parameters:

- Bloed: absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocyten $\geq 100 \times 10^9/l$ en hemoglobine ≥ 8 g/dl
- Lever: bilirubine $\leq 1,5 \times$ bovengrens van normaalwaarde (ULN); albumine ≥ 25 g/l; alkalische fosfatase (AF), alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) $\leq 2,5 \times$ ULN of $\leq 5 \times$ ULN bij patiënten met levermetastasen. NB: Patiënten met botmetastasen en een geïsoleerde verhoging van AF en patiënten met een gedocumenteerd syndroom van Gilbert en een geïsoleerde verhoging van het bilirubinegehalte komen in aanmerking voor deelname.
- Nieren: serumcreatininegehalte $\leq 1,5 \times$ ULN; of berekende serum-creatinineklaring ≥ 50 ml/min volgens de methode van Cockcroft en Gault

[8] Patiënten die orale anticoagulantia moeten gebruiken (bijv. warfarine) komen in aanmerking voor deelname, op voorwaarde dat er extra waakzaamheid is betreffende de controle van de internationale genormaliseerde ratio (INR) van de patiënt, naar het oordeel van de onderzoeker. Indien medisch gepast en als de behandeling beschikbaar is, kan de onderzoeker ook overwegen deze patiënten te gaan behandelen met laagmoleculairgewichtheparine of orale factor Xa-remmers. Voor deze middelen wordt geen interactie met LY2875358 of erlotinib verwacht.

[9] Zijn mannen of vrouwen van ten minste 18 jaar ten tijde van screening.

[10] Geschikte patienten in de vruchtbare leeftijd (beide geslachten), dienen in te stemmen met het gebruik van adequate anticonceptie methoden (hormonaal of barrièremiddelen) gedurende de studieperiode en ten minste 12 weken na de laatste dosering van het onderzoeksgeneesmiddel, of langer indien vereist door lokale regelgeving. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten negatief testen op de zwangerschapstest binnen 7 dagen

voorafgaand aan deelname, gebaseerd op een serum zwangerschapstest, en mogen ook geen borstvoeding geven.

[11] Zijn in staat om tabletten te slikken

[12] Hebben een levensverwachting van ten minste 12 weken naar het oordeel van de onderzoeker.

[13] Patiënten moeten schriftelijk geïnformeerde toestemming hebben gegeven voordat er procedures in het kader van het onderzoek worden uitgevoerd, en moeten bereid zijn zichzelf beschikbaar te houden voor de duur van het onderzoek en de onderzoeksprocedures te volgen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten:

[14] Doen momenteel mee aan of zijn binnen de afgelopen 30 dagen gestopt met een klinisch onderzoek, waarbij een onderzoeksmiddel of een niet-goedgekeurd gebruik van een geneesmiddel of medisch hulpmiddel betrokken is, of zijn gelijktijdig geïncludeerd in een ander type medisch onderzoek waarvan wordt geoordeeld dat dit niet medisch of wetenschappelijk verenigbaar is met dit onderzoek.;

[15] Hebben eerder meegedaan met of zijn teruggetrokken uit dit onderzoek of een ander onderzoek naar LY2875358. (dit exclusie criterium heeft geen betrekking op patiënten die opnieuw zijn gescreend voorafgaand aan aanmelding) ;

[16] Hebben een ernstige gelijktijdige systemische aandoening (bijvoorbeeld actieve infectie waaronder het humaan immunodeficiëntievirus [HIV] of significante hartziekte (bv geschiedenis van een ziekte $\geq$ klasse 3 volgens de New York Heart Association, onstabiele angina, of myocardiaal infarct binnen 6 maanden voorafgaand aan toediening van het onderzoeksgeneesmiddel) die, naar de mening van de onderzoeker, de patient niet in staat stelt zich aan het protocol te houden.;

[17] Hebben interstitiele longontsteking of interstitiele fibrose van de long, die volgens de onderzoeker, de patient of de onderzoeksbehandeling met erlotinib in gevaar kan brengen.;

[18] Pleura-effusie, pericardvocht of ascites hebben, waarvoor om de twee weken of vaker drainage nodig is.

NB: Patiënten met een permanent geïmplantiseerd kathetersysteem voor herhaalde drainage van pleura-effusie of ascites (bijv. PleurX- systeem) mogen deelnemen.;

[19] Een voorgeschiedenis hebben van een andere kwaadaardige aandoening, behalve basaal- of plaveiselcelhuidkanker, een in situ carcinoom van de cervix, andere niet-invasieve vormen van kanker die naar het oordeel van de onderzoeker en de sponsor geen invloed hebben op de interpretatie van de onderzoeksresultaten, of andere vaste tumoren die curatief zijn behandeld en zonder bewijs van recidief gedurende ten minste 3 jaar vóór het onderzoek.;

[20] Hebben enige vorm van grootschalige operatie binnen 2 weken voorafgaand aan de aanvang van studiebehandeling ondergaan.;

[21] Er is sprake van enige conditie (bv, psychologisch, geografisch) die patiënten niet in staat stelt zich te houden aan de studie en follow up procedures of suggereren dat de patient, naar oordeel van de onderzoeker, geen geschikte kandidaat is voor het onderzoek.;

[22] Zijn zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

De volgende exclusie criteria [23]-[24] worden beoordeeld aan het einde van de 8 weken durende lead-in periode met erlotinib monotherapie.;

[23] Hebben radiografische of klinische

ziekteprogressie (volgens RECIST versie 1.1) aan het einde van de 8-weken durende erlotinib lead-in study periode.:[24] Metastasen in het CZS hebben (screening niet verplicht), behalve: Patiënten met metastasen in het CZS behandeld met chirurgie en/of bestraling komen in aanmerking voor randomisatie als ze, aan het eind van de inlooperperiode van 8 weken met erlotinib, voldoen aan één van de of beide volgende voorwaarden:

- Ze zijn klinisch stabiel wat de neurologische functie betreft en gebruiken niet langer corticosteroïden na craniale bestraling (d.w.z. radiotherapie van de gehele hersenen, focale radiotherapie of stereotactische radiochirurgie) ten minste 3 weken vóór de randomisatie, of na chirurgische resectie uitgevoerd ten minste 28 dagen vóór de randomisatie. De patiënt mag geen bewijs van graad ≥ 1 bloeding van het CZS hebben, op basis van een pretherapeutische MRI (magnetic resonance imaging) of CT (computedtomography) met i.v. contrast, uitgevoerd binnen 3 weken vóór de randomisatie
- Ze zijn asymptomatisch wat de neurologische functie betreft en moeten, bij gebruik van corticosteroïden, een stabiele dosis gebruiken gedurende ≥ 2 weken vóór de randomisatie.

Patiënten met metastasen in het CZS die niet behandeld zijn met chirurgie en/of bestraling komen in aanmerking voor randomisatie als ze, aan het eind van de inlooperperiode van 8 weken met erlotinib, asymptomatisch en klinisch stabiel zijn wat de neurologische functie betreft en geen steroïden of anticonvulsiva nodig hebben om de symptomen van de CZS-metastasen te bestrijden.

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:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-04-2014
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: LY2875358
Generieke naam: LY2875358

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-05-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-08-2013
Soort: Eerste indiening
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: 29-11-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-09-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-09-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2019
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	EUCTR2012-005476-33-NL
CCMO	NL44373.100.13