

Fase II één-armige studie van afatinib in combinatie met cetuximab in positieve EGFR exon 20 insertie niet-kleincellig longkanker

Gepubliceerd: 11-07-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

• Bepalen van DCR (ziekte controle ratio) bij 18 weken behandeling met afatinib en cetuximab bij patiënten met NSCLC die een EGFR-exon 20-insertie mutatie bevatten. • Om de antitumoractiviteit van afatinib en cetuximab te bepalen bij NSCLC-patiënten...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55757

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Afatinib en cetuximab in positieve EGFR exon 20 insertie NSCLC

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker, niet-kleincellig longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Boehringer Ingelheim, farmaceutische industrie: Boehringer-Ingelheim en Merck-Serono, Merck

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Afatinib, Cetuximab, Niet-kleincellig longkanker, Positieve EGFR exon 20 insertie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Ziekte controle na 3 kuren van een 6-wekelijkse behandelingskuur (d.w.z. na 18 weken).

Secundaire uitkomstmaten

- Objectieve tumorrespons (CR en PR), vastgesteld door RECIST v1.1.
- Duur van de respons, vastgesteld door RECIST v1.1.
- Progressievrije overleving, gedefinieerd als het interval tussen de start van de onderzoeksbehandeling en de datum van radiologische progressie, vastgesteld door RECIST v1.1 of overlijden.
- Totale overleving, gedefinieerd als het interval tussen de start van de onderzoeksbehandeling en de datum van overlijden.
- Veiligheid aangegeven dmv intensiteit en incidentie van bijwerkingen, beoordeeld volgens NCI CTCAE Versie 4.03.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

EGFR-exon 20-insertiemutaties zijn driver-mutaties voor de tumor en zijn geassocieerd met primaire resistentie tegen de momenteel beschikbare EGFR-TKI's. Daarom is er geen gerichte behandeling beschikbaar voor deze patiënten en een on vervulde medische behoefte aan nieuwe behandelingsstrategieën. In een recentelijk behandeld cohort kregen vier

patiënten met EGFR-exon 20-insertie positieve NSCLC afatinib en cetuximab. Drie van de vier patiënten hadden een partiële respons volgens RECIST v1.1. De mediane progressie vrije overleving was 5,4 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval 0,0 - 14,2 maanden, bereik 2,7 - 17,6 maanden). De behandeling was geassocieerd met een aanvaardbaar toxiciteitsprofiel. Aanvullende veiligheidsgegevens werden verkregen in een fase I / II-onderzoek met afatinib en cetuximab.

Gezien het relatieve gebrek aan behandelingsopties voor patiënten met een EGFR-exon 20-insertie mutatie, wordt aangenomen dat het mogelijke voordeel van de combinatiebehandeling met afatinib en cetuximab opweegt tegen de risico's.

Doel van het onderzoek

- Bepalen van DCR (ziekte controle ratio) bij 18 weken behandeling met afatinib en cetuximab bij patiënten met NSCLC die een EGFR-exon 20-insertie mutatie bevatten.
- Om de antitumoractiviteit van afatinib en cetuximab te bepalen bij NSCLC-patiënten die een EGFR-exon 20-insertie bevatten.
- Om de veiligheid van combinatie van afatinib en cetuximab te beoordelen.
- Bij baseline, tijdens de behandeling en bij progressie, zal cfDNA worden verzameld om mogelijke resistentie mechanismen te analyseren.

Onderzoeksopzet

Single arm, open label, multicenter fase II studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten zullen behandeld worden met afatinib 40 mg eenmaal daags (continue dosering) en 500 mg / m² cetuximab i.v. twee-wekelijks tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Inschatting van belasting en risico

Het nadeel van deelname aan deze studie is dat er meer bloed afgenomen zal worden dan normaal. Ook zou er een nieuwe biopsie bij screening afgenomen kunnen worden indien er geen adequaat tumormateriaal aanwezig is. Een biopsie kan eventueel een bloeding, lage bloeddruk, roodheid, bloeditstorting, zwelling en/of infectie op de plaats van biopsie of ander ongemak, zoals beurs gevoel met zich mee brengen. Het verdovingsmiddel kan mogelijk een allergische reactie geven. Op de plek waar de biopsie verricht is, kan een litteken ontstaan. Indien een tumor in de long wordt aangeprikt kan een klaplong ontstaan. De patiënten krijgen allemaal afatinib en cetuximab en kunnen last krijgen van specifieke bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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)

- Pathologisch of cytologisch bevestigd stadium IV NSCLC, met een EGFR-exon 20-insertie mutatie.
- 18 jaar of ouder op het moment van deelname aan de studie.
- Levensverwachting van minimaal drie maanden.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0-2 (zie Appendix 1).
- Meetbare ziekte, volgens RECIST 1.1.

- Bij baseline moet er adequaat vers of gearhiveerd weefsel van een histologisch biopt of een celblok dat verkregen wordt door fijne naald aspiratie van een tumor laesie die niet bestraald is voorafgaand aan het biopt beschikbaar zijn. Baseline weefselmonsters moeten verkregen zijn na de laatste lijn van systemische therapie voorafgaand aan deelname aan het onderzoek.
- Adequate normale orgaan- en beenmergfunctie zoals hieronder gedefinieerd:
- Absoluut aantal leukocyten $\geq 3 \times 10^9 / L$ (> 3000 per mm^3)
- Aantal bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9 / L$ (> 75.000 per mm^3)
- Aspartaat-aminotransferase (AST) of alanine-aminotransferase (ALT) $\leq 3 \times$ de institutionele bovenlimiet van normaal tenzij levermetastasen aanwezig zijn, in welk geval het $\leq 5 \times$ ULN moet zijn.
- Serum creatinine $CL > 30$ ml / min volgens de Cockcroft-Gault-formule of door 24-uurs urineverzameling voor de bepaling van de creatinine klaring.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd: deze proefpersonen moeten een negatieve serum zwangerschapstest ondergaan binnen de 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling en ermee instemmen om zeer effectieve anticonceptie te gebruiken, zoals gedefinieerd in sectie 5.2.2, vanaf 7 dagen voor inschrijving, gedurende de behandelingsperiode en gedurende zeven maanden na voltooiing van de behandeling met cetuximab.
- Mannen moeten ermee instemmen passende voorzorgsmaatregelen te nemen om te voorkomen dat een kind wordt verwekt vanaf de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling tot drie maanden na de laatste toediening van geneesmiddelen voor
- De proefpersoon is bereid en in staat om te voldoen aan het protocol gedurende de duur van het onderzoek, inclusief het ondergaan van de behandeling en de geplande bezoeken en onderzoeken inclusief follow-up.
- Mogelijkheid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven vóór de registratie van de patiënt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Deelname aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksmiddel gedurende de laatste 2 weken.
- Voorafgaande behandeling met EGFR-gerichte antilichamen (voorafgaande behandeling met EGFR-TKI's is toegestaan).
- Andere actieve maligniteit.
- Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor afatinib of cetuximab.
- Grote operatie (exclusief diagnostische procedures zoals bijvoorbeeld mediastinoscopie of VATS-biopt) binnen 28 dagen na aanvang van de onderzoeksbehandeling.
- Radiotherapie minder dan twee weken voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling.
- Symptomatische hersenmetastasen.
- Borstvoeding.

- Ongecontroleerde bijkomende ziekte waaronder doorlopende of actieve infectie, symptomatisch congestief hartfalen, ongecontroleerde hypertensie, onstabiele angina pectoris, hartritmestoornissen, actieve maagzweer aandoening of gastritis, hartinfarct binnen 12 maanden voorafgaand aan de start van het onderzoek, of psychiatrische aandoeningen / sociale situaties die de naleving van de onderzoeksvereisten zou beperken of het vermogen van het individu om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven in gevaar zou brengen.
- Elke andere gelijktijdige ernstige ziekte of disfunctie van het orgaansysteem die naar de mening van de onderzoeker de veiligheid van de patiënt in gevaar zou brengen of de evaluatie van de veiligheids- en antitumoractiviteit van de testgeneesmiddelen zou verstoren.

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:	24-01-2019
Aantal proefpersonen:	37
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cetuximab
Generieke naam:	Cetuximab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Giotrif

Generieke naam: Afatinib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2021
Soort:	Amendement

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	EUCTR2018-001521-97-NL
CCMO	NL65808.031.18