

Afatinib met gelijktijdige chemotherapie, gevolgd door Osimertinib en gelijktijdige chemotherapie, bij onbehandelde EGFR-positieve NSCLC-tumoren

Gepubliceerd: 07-09-2020 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

het beoordelen van de werkzaamheid van de sequentiële combinatiestrategie van eerstelijns afatinib-chemo, gevolgd door een behandeling met osimertinib-chemo bij patiënten die een T790M-mutatie ontwikkelen als resistentiemechanisme.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52389

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COMBINATION

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker, NSCLC

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Boehringer Ingelheim

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Afatinib, EGFR, NSCLC, Osimertinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Disease control rate (DCR) na 18 maanden, gedefinieerd als het percentage patiënten dat nog steeds wordt behandeld met afatinib of osimertinib zonder radiologische ziekteprogressie volgens RECIST (v1.1). De werkzaamheid van deze sequentiële benadering wordt vergeleken met de eerstelijnsgegevens over de osimertinib-uitkomst, zoals gerapporteerd door de FLAURA-studie. De veiligheid wordt bewaakt, vooral in de delen 1B en 2B. Voor deel 1B wordt een safety run-in ingebouwd, met een veiligheidsanalyse na de 3e en 6e patiënt.

Tumorrespons worden beoordeeld dmv ORR. Klinische uitkomstparameters zoals PFS en OS worden bijgehouden.

Secundaire uitkomstmaten

1. Progressievrije overleving (PFS) zoals bepaald met behulp van responseevaluatiecriteriën in vaste tumoren (RECIST v1.1) en gedefinieerd als de tijd vanaf de start van afatinib tot de ontwikkeling van nieuwe laesies, progressie van bestaande laesies of overlijden, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet
2. Totale overleving (OS). Tijdsbestek: start van afatinib tot overlijden.
3. Objectief responspercentage na 5 en 12 weken volgens RECIST v1.1 na start van afatinib
4. Objectief responspercentage na 5 en 12 weken volgens RECIST v1.1 na start

van osimertinib

5. Veiligheid van afatinib en osimertinib geïntercaleerd met 2 cycli

carboplatine-pemetrexed. Veiligheid, zoals gedefinieerd als het percentage patiënten met bijwerkingen, wordt gedurende het hele onderzoek beoordeeld. Het oorzakelijk verband wordt bepaald door de onderzoekers. De ernst van bijwerkingen zal worden beoordeeld aan de hand van de nieuwste versie van het National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Osimertinib-monotherapie is nu de voorkeursbehandeling bij EGFR-mutatie-positieve niet-kleincellige longkanker (NSCLC). Echter, een sequentiële combinatiestrategie waarbij gebruik wordt gemaakt van eerstelijns afatinib bij een korte chemokuur, gevolgd door osimertinib met een korte chemokuur (bij T790M-positieve tumoren) zou de gerichte therapie-werkzaamheid van TKI-behandeling voor deze patiënten kunnen vergroten.

Doel van het onderzoek

het beoordelen van de werkzaamheid van de sequentiële combinatiestrategie van eerstelijns afatinib-chemo, gevolgd door een behandeling met osimertinib-chemo bij patiënten die een T790M-mutatie ontwikkelen als resistentiemechanisme.

Onderzoeksopzet

dit is een single-arm, open-label, multicenter fase II-studie. Er zijn in totaal 21 evalueerbare patiënten nodig.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deze studie bestaat uit 2 delen. Deel 1 wordt gedefinieerd als een eerstelijnsbehandeling met oraal afatinib (30 mg eenmaal daags) gedurende de eerste 6 weken, gevolgd door gelijktijdig gebruik van afatinib (20 mg eenmaal daags, deel 1B) plus 2 cycli carboplatine en pemetrexed (21 dagen per cyclus); gevolgd door monotherapie met afatinib (eenmaal daags

30 mg). Deel 2 omvat een tweedelijsbehandeling met osimertinib (eenmaal daags 80 mg) na falen van deel 1, dit gebeurt alleen bij T790M-positieve patiënten, waarbij gedurende de eerste 6 weken behandeld wordt met osimertinib, gevolgd door gelijktijdig gebruik van osimertinib (eenmaal daags 80 mg) plus 2 cycli carboplatine en pemetrexed (21 dagen per cyclus); gevolgd door osimertinib monotherapie (eenmaal daags 80 mg).

Inschatting van belasting en risico

In de literatuur zijn er weinig toxiciteitsgegevens voor de voorgestelde sequentie bepaling van de behandelingen in dit onderzoek. Een Japanse fase 1-onderzoek laat zien dat het combineren van afatinib en chemotherapie een acceptabele toxiciteit geeft. Om de risico's goed in de gaten te houden is er na de 3e en 6e patiënt een veiligheids-analyse gepland. Wat betreft de werkzaamheid hebben andere onderzoeken naar de combinatie van chemotherapie en EGFR TKI (eerste generatie) indrukwekkende overlevingsresultaten laten zien bij TKI-naïeve tumoren. In deze studie is er een potentiële biologische synergie van het combineren van een EGFR-TKI, die eerst wordt gegeven om het gevoelige tumorvolume te verminderen, gevolgd door een korte kuur van gelijktijdige chemotherapie om de ongevoelige subklonen te verminderen. En door afatinib en osimertinib te sequencen, krijgen patiënten de maximale kans om te profiteren van de beschikbare TKI opties. Daarom verwachten we dat patiënten klinisch voordeel halen uit deelname aan dit onderzoek. Bovendien is de routineoptie eerstelijnsbehandeling osimertinib, die patiënten nog steeds zullen krijgen als ze een progressieve ziekte ontwikkelen met T790M of als ze afatinib niet verdragen. We verwachten dus dat patiënten niet *onderbehandeld* zullen worden door deel te nemen aan dit onderzoek. De inzichten verkregen in het translationele deel van deze studie kunnen van groot belang zijn voor het ontwikkelen van nieuwe strategieën in dit cohort van NSCLC-patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117

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 bevestigde NSCLC, positief voor non-exon20insertie uncommon EGFR-mutaties die in de eerste lijn behandelbaar zijn met afatinib
- WHO PS 0-2
- Bereid en in staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voor de studie.
- Ouder zijn dan 18 jaar.
- Patiënten moeten een radiologisch meetbare ziekte hebben
- Een adequate orgaanfunctie, zoals aanvaardbaar wordt geacht door de behandelende arts in de context van metastatische NSCLC:
- Leukocyten $\geq 3.000 / \text{mm}^3$
- Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1500 / \text{mm}^3$
- Bloedplaatjes $\geq 100.000 / \text{mm}^3$
- Hemoglobine $\geq 6 \text{ mmol} / \text{l}$
- Creatinine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ of creatinineklaring (CrCl) $\geq 40 \text{ ml} / \text{min}$ (bij gebruik van onderstaande Cockcroft-Gault-formule): Vrouwelijke CrCl = $[(140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht} \times 0,85] / (0,85 \times \text{creat in mmol} / \text{L})$; Mannelijke CrCl = $[(140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht} \times 1,00] / (0,81 \times \text{creat in mmol} / \text{L})$
- Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (behalve proefpersonen met het Gilbert-syndroom)
- ASAT en ALAT $\leq$ driemaal de bovengrens van normaal

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Onvermogen om geïnformeerde toestemming te geven
- Onvermogen om medicatie te nemen
- Patiënten met CZS-metastasen
- Eerdere EGFR TKI- of platina-doublet-therapie voor NSCLC in een gevorderd stadium. Voorafgaande (neo) adjuvante behandelingen zijn toegestaan **wanneer de laatste toediening een jaar of langer is.
- Bewijs van interstitiële longziekte of actieve, niet-infectieuze pneumonitis.
- Actieve infectie die systemische therapie vereist.
- Actieve hepatitis B of C.
- Psychiatrische ziekten of middelenmisbruik die de samenwerking met de vereisten van de proef zouden verstoren.
- Patiënt is zwanger of geeft borstvoeding, of verwacht zwanger te worden binnen de verwachte duur van het onderzoek, te beginnen met het screeningsbezoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	11-02-2021
Aantal proefpersonen:	21
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Alimta
Generieke naam:	pemetrexed
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	carboplatin
Generieke naam:	carboplatin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Giotrif
Generieke naam:	afatinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tagrisso
Generieke naam:	osimertinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 28617

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-003025-37-NL
CCMO	NL74383.029.20
OMON	NL-OMON28617