

Een multicentrische eenarmige studie in fase II van amivantamab, lazertinib plus bevacizumab bij patiënten met EGFR-mutante gevorderde NSCLC met progressie na eerdere behandeling met een derde-generatie EGFR-TKI

Gepubliceerd: 06-03-2023 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512288-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van deze prospectieve eenarmige studie in fase II is de evaluatie van de werkzaamheid van amivantamab en bevacizumab...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata benigne (excl. mesotheliomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56289

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ETOP 18-21 AMAZE-lung

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata benigne (excl. mesotheliomen)

Synoniemen aandoening

longkanker, niet kleincellig long kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ETOP IBCSG Partners Foundation

Overige ondersteuning: ETOP IBCSG Partners, Janssen Pharmaceutica

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amivantamab, EGFR-mutant (exon 19 deletie en/of L858R), Lazertinib, NSCLC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Objectief responspercentage (ORR, Overall Response Rate) na 12 weken volgens

RECIST v1.1

Secundaire uitkomstmaten

- Duur van de respons (DOR)
- Progressievrije overleving (PFS, progression-free survival) volgens RECIST v1.1
- Percentage controle over de aandoening (DCR) volgens RECIST v1.1
- Algemene overleving (OS, overall survival)
- Veiligheid en verdraagbaarheid volgens CTCAE v5.0)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De derde-generatie EGFR-TKI osimertinib is momenteel de voorkeur voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde, EGFR-mutante NSCLC. Osimertinib of lazertinib (voor Korea) zijn ook geïndiceerd na progressie van de ziekte na eerstelijns therapie met een eerste- of tweede-generatie EGFR-TKI wanneer de resistentiemutatie T790M gedocumenteerd is. De standaardbehandeling na progressie met osimertinib of lazertinib is platina en pemetrexed. Mechanismen van verworven resistentie tegen derde-generatie EGFR-TKI's in de

eerste lijn omvattende mutatie in C797S (7%) en MET-amplificatie (7-66%). MET-amplificatie is een mechanisme van verworven resistentie na behandeling met een derde-generatie EGFR-TKI in de eerste of tweede lijn. Amivantamab (JNJ-61186372) is een anti-EGFR-MET bispecifieke antistof gericht op de activatie- en resistentiemutaties van EGFR, alsook de MET-reactieweg. Amivantamab heeft als monotherapie een responspercentage vertoond van 19% bij chemo-naïeve patiënten na behandeling met osimertinib. Lazertinib is een orale EGFR-TKI van de derde generatie in ontwikkeling voor de behandeling van NSCLC. Het is een onomkeerbare EGFR-TKI die in de hersenen doordringt en gericht is tegen de mutatie T790M en de activerende EGFR-mutaties van exon 19-deletie en L858R, die toch het wild type EGFR spaart. Lazertinib is goedgekeurd in Korea voor de behandeling van patiënten met EGFR T790M-mutante gevorderde NSCLC die eerder behandeld werden met EGFR-TKI. De combinatie van amivantamab plus lazertinib na osimertinib lijkt een hogere activiteit en duurzamere respons te vertonen dan de monotherapie met amivantamab, met een potentieel betere bescherming van het CZS. Een hoger gehalte aan VEGF wordt gecorreleerd met resistentie tegen inhibitie van EGFR en resistentie tegen EGFR-TKI kan gecorreleerd worden met hogere tumorale en stromale VEGF-waarden. Bovendien kan dubbele inhibitie van zowel de reactiewegen via VEGFR en de EGFR de resistentie tegen EGFR-TKI's tegenwerken en anti-angiogene stoffen kunnen de intra-tumorale opname verhogen van antikankergeneesmiddelen door de vaatfysiologie van de tumor te veranderen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512288-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van deze prospectieve eenarmige studie in fase II is de evaluatie van de werkzaamheid van amivantamab en bevacizumab toegevoegd aan een voortgezette behandeling met een derde-generatie EGFR-TKI (osimertinib of lazertinib), voor patiënten met EGFR-mutante gevorderde NSCLC, die progressie vertonen met de eerdere behandeling met osimertinib of lazertinib.

Onderzoeksopzet

Eenarmige studie in fase II ter evaluatie van de werkzaamheid van amivantamab, lazertinib en bevacizumab bij patiënten met EGFR-mutante gevorderde NSCLC en progressie na eerdere behandeling met een derde-generatie EGFR-TKI, op basis van het primaire eindpunt van ORR.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten zullen behandeld worden met drie verschillende geneesmiddelen: amivantamab, lazertinib en bevacizumab tot progressie of onaanvaardbare toxiciteit. Amivantamab en bevacizumab worden toegediend als infusie, 1 maal om de 3 weken. De

dosis amivantamab is afhankelijk van het lichaamsgewicht. 1750 mg voor patiënten onder 80 kg (In cyclus 1: 350 mg op dag 1, 1050 mg op dag 2, 1400 mg op dag 8, 1400 mg op dag 15, In cyclus 2: 1400 mg op dag 1, Vanaf cyclus 3: 1750 mg op dag 1 en 2100 mg voor patiënten van 80 kg en meer (In cyclus 1: 350 mg op dag 1, 1400 mg op dag 2, 1750 mg op dag 8, 1750 mg op dag 15, In cyclus 2: 1750 mg op dag 1, Vanaf cyclus 3: 2100 mg op dag 1) De dosis bevacizumab is 15 mg per kilogram lichaamsgewicht. Lazertinib zal oraal als 3 tabletten van 80 mg eenmaal daags toegediend worden. Verder zullen de volgende onderzoeksprocedures / testen worden uitgevoerd: Medisch onderzoek (inclusief meting van de lichaamslengte, lichaamsgewicht, temperatuur, polsslag, bloeddruk), vragen over algemeen welzijn om prestatie- of activiteitsniveau te bepalen, bloed- en urine tests, Radiologische scans met CT en MRI van de hersenen, hartfunctietests (ECG en LVEF), longkankerbiopt.

Inschatting van belasting en risico

De studieprocedures en testen zijn terug te vinden in het protocol (pagina's 18-21)

- Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven. Hierdoor kan het risico op infectie verhoogd zijn.
- Bij radiologische onderzoeken waardoor inspuiting van een contrasterend middel nodig is, bestaat er een risico op een allergische reactie.

- Mogelijke ernstige bijwerkingen van amivantamab:

Aan het infuus gerelateerde bijwerkingen kunnen optreden tijdens of kort na de toediening van een infuus met amivantamab. De meest voorkomende bijwerkingen zijn: misselijkheid, rillingen, kortademigheid, opvliegers, ongemak in de borstkas en braken. Minder vaak voorkomende aan het infuus gerelateerde bijwerkingen omvatten: koorts, hoesten, jeuk, uitslag, veranderingen in bloeddruk, snelle hartslag. en ademhaling, duizeligheid en verminderd zuurstofgehalte in het bloed.

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 van de 10 personen):

Uitslag, Infectie of ontsteking van de huid rond de vingernagel en andere nagelproblemen, Jeuk, Droge of gekloofde huid, Reacties in verband met het infuus, Ontsteking in de mond of mondzweren, Obstipatie, Misselijkheid, Braken, Diarree, Lage concentraties van het bloedeiwit albumine (kan zwelling overal op het lichaam veroorzaken), Verminderde eetlust, Verminderd bloedcalciumgehalte dat gewoonlijk geen symptomen veroorzaakt, maar in ernstige gevallen spiertrekkingen en/of contracties, abnormale hartslag of toevallen kan veroorzaken, Verminderd kaliumgehalte in het bloed dat gewoonlijk geen symptomen veroorzaakt, maar in ernstige gevallen een abnormale hartslag kan veroorzaken die ernstig en levensbedreigend kan zijn, Vermoeidheid, Zwelling in de handen, voeten of ledematen, Hogere concentraties van leverenzymen en creatinine in het bloed die gewoonlijk geen symptomen veroorzaken, maar kunnen wijzen op leverschade, Duizeligheid, Spierpijn

Vaak (kunnen bij meer dan 1 van de 10 personen voorkomen):

Oogproblemen (zoals droge of jeukende ogen, zichtproblemen, abnormale

wimpergroei), Buikpijn, Longontsteking (kan plotse ademhalingsmoeilijkheden, hoesten of koorts veroorzaken), Lage magnesiumconcentratie in het bloed (kan zwakte en spierkrampen veroorzaken)

- Mogelijke bijwerkingen van combinatietherapie met amivantamab en lazertinib:

Uitslag, Syndroom van Lyell (een ernstige huidstoornis gekenmerkt door blaarvorming en afpellen van de huid), Veneuze trombo-embolie, Longontsteking
Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 van de 10 personen):

Uitslag, Infectie of ontsteking van de huid rond de vingernagel, Droge of gekloofde huid, Jeuk, Reacties in verband met het infuus, Ontsteking in de mond of mondzweren, Misselijkheid, Obstipatie, Diarree,

Vaak (kunnen bij meer dan 1 van de 10 personen voorkomen):

Oogproblemen (droge of jeukende ogen, troebel zicht, zichtstoornissen, groei/verdikking van de wimpers, niet infectieuze conjunctivitis, irritatie van het hoornvlies, roodheid, pijn, gevoeligheid voor licht, traanvorming, ontsteking, drijvers), Ontsteking van de long, Spierpijn, Zuurbranden

Mogelijke bijwerkingen van bevacizumab:

De hieronder opgesomde bijwerkingen zijn waargenomen wanneer bevacizumab samen met chemotherapie werd toegediend. Dit betekent dat de bijwerkingen niet noodzakelijk werden veroorzaakt door bevacizumab.

Ernstige bijwerkingen met bevacizumab die zeer vaak voorkomen (kunnen bij meer dan 1 van de 10 personen voorkomen):

hoge bloeddruk, gevoel van koude of gevoelloosheid in handen of voeten, verminderd aantal cellen in het bloed, waaronder witte bloedcellen die helpen om infecties te bestrijden (dit kan gepaard gaan met koorts), en cellen die de bloedstolling helpen, verzwakt gevoel en futloosheid, vermoeidheid, diarree, misselijkheid, braken en buikpijn.

Ernstige bijwerkingen met bevacizumab die vaak voorkomen (kunnen zich voordoen bij tot 1 van de 10 personen):

darmperforatie, bloeding, inclusief bloeding in de longen bij patiënten met niet-kleincellige longkanker, verstopte slagaderen door een bloedklonter, verstopte aderen door een bloedklonter, verstopte bloedvaten van de longen door een bloedklonter, verstopte aderen van de benen door een bloedklonter, hartfalen, problemen met wondgenezing na een zware operatie, roodheid, vervellen, gevoeligheid, pijn, of blaarvorming aan de vingers of voeten, verminderd aantal rode bloedcellen in het bloed, gebrek aan energie, maag- en darmstoornis, spier en gewrichtspijn, spierzwakte, droge mond in combinatie met dorst en/of verminderde of donkere urine, ontsteking van het slijmvlies van mond en darm, longen en luchtwegen, geslachtsorganen, en urinewegen, zweren in de mond en de slokdarm, die pijnlijk kunnen zijn en slikmoeilijkheden kunnen veroorzaken, pijn, inclusief hoofdpijn, rugpijn en pijn in de bekken en de anale regio, lokale stapeling van pus, infectie, in het bijzonder in het bloed of de blaas, verminderde bloedtoevoer naar de hersenen of beroerte, slaperigheid, neusbloeden, versnelde hartslag, blokkade in de darmen, abnormale urinetest (eiwitten in de urine), kortademigheid of laag zuurstofgehalte in het bloed, infecties van de huid of de diepere lagen onder de huid, fistel: abnormale buisachtige verbinding tussen interne organen en de huid of andere weefsels die normaal gezien niet verbonden zijn, inclusief

verbindingen tussen de vagina en de darm bij patiënten met baarmoederhalskanker

Ernstige bijwerkingen met bevacizumab met onbekende frequentie:

ernstige infecties van de huid of de diepere lagen onder de huid, vooral als u darmperforaties heeft gehad of problemen met wondgenezing, allergische reacties (de tekenen kunnen omvatten: moeizame ademhaling, roodheid in het gezicht, uitslag, lage of hoge bloeddruk, laag zuurstofgehalte in uw bloed, pijn op de borst, of misselijkheid/braken), een negatief effect op de vrouwelijke vruchtbaarheid (zie de alinea*s onder de lijst van bijwerkingen voor verder aanbevelingen), een hersenaandoening met symptomen als stuipen (toevallen), hoofdpijn, verwardheid, en gezichtsveranderingen (Posterieur Reversibel Encefalopathiesyndroom of PRES), symptomen die wijzen op veranderingen in de normale hersenfunctie (hoofdpijn, zichtveranderingen, verwardheid, of toevallen), en hoge bloeddruk, een uitzetting of verzwakking van een bloedvatwand of een scheur in een bloedvatwand (aneurysma en slagaderdissecties), verstopping van zeer kleine bloedvaten in de nier, abnormaal hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen waardoor de rechterkant van het hart harder werkt dan normaal, een gat in de kraakbeenwand tussen de neusgaten, een maag- of darmperforatie, een open zweer of gat in de wand van de maag of dunne darm (de tekenen kunnen omvatten: buikpijn, opgeblazen gevoel, zwarte teerachtige stoelgang of bloed in uw stoelgang (feces) of bloed in uw braaksel), bloeding uit het lagere deel van de dikke darm, letsels in het tandvlees met een blootgesteld kaakbeen die niet genezen en gepaard kunnen gaan met pijn en ontsteking van het omringende weefsel (zie de alinea's onder de lijst van bijwerkingen voor verdere aanbevelingen), perforatie in de galblaas (mogelijke symptomen en tekenen: buikpijn, koorts, en misselijkheid, braken). Zeer vaak voorkomende bijwerkingen met bevacizumab die niet ernstig waren (kunnen optreden bij meer dan 1 van de 10 personen): obstipatie, verlies van eetlust, koorts, problemen met de ogen (inclusief toegenomen traanproductie), veranderingen in spraakvermogen, verandering in smaak, loopneus, droge huid, schilfering en ontsteking van de huid, veranderde huidskleur, gewichtsverlies, neusbloedingen.

Vaak voorkomende bijwerkingen met bevacizumab die niet ernstig waren (kunnen zich voordoen bij tot 1 van de 10 personen): stemveranderingen en heesheid.

Patiënten ouder dan 65 jaar kunnen een hoger risico lopen op de volgende bijwerkingen met bevacizumab: bloedklonter in de slagaderen die kan leiden tot beroerte of hartaanval, daling van het aantal wi

Contactpersonen

Publiek

ETOP IBCSG Partners Foundation

Effingerstrasse 33
Bern 3008
CH

Wetenschappelijk

ETOP IBCSG Partners Foundation

Effingerstrasse 33
Bern 3008
CH

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)

1. Histologisch bevestigde niet-plaveiselcellige NSCLC, stadium IIIB/C (niet vatbaar voor radicale therapie) of stadium IV volgens de 8e TNM-classificatie.
2. De aanwezigheid van een sensitiserende EGFR-mutatie (alleen patiënten met exon 19-deleties en/of L858R komen in aanmerking), en documentatie van de T790M-status, lokaal getest door een geaccrediteerd laboratorium.
3. Radiologisch bevestigde progressie van de ziekte na eerdere behandeling met osimertinib of lazertinib. De behandeling met osimertinib moet ten minste 8 dagen vóór de rekrutering stopgezet zijn.
4. Aangetoond objectief klinisch voordeel van behandeling met osimertinib of lazertinib (bv. gedocumenteerde PR/ CR of SD voor ≥ 6 maanden bij behandeling met osimertinib of lazertinib).

5. Meetbare aandoening volgens RECIST v1.1.
6. ECOG prestatiesstatus 0-2.
7. Adequate hematologische, nier- en leverfunctie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met bekende kleincellig longcarcinoom (SCLC).
2. Patiënten met symptomatische hersenmetastasen. Patiënten met asymptomatische of eerder behandelde en stabiele hersenmetastasen mogen deelnemen aan dit onderzoek. Patiënten die definitieve radiotherapie of chirurgie hebben ondergaan tegen symptomatische of onstabiele hersenmetastasen en klinisch stabiel en asymptomatisch waren gedurende ≥ 2 weken vóór de rekrutering, komen in aanmerking, op voorwaarde dat ze niet of met lage doses corticosteroiden behandeld worden (≤ 10 mg/dag prednison of equivalent) gedurende ten minste 2 weken vóór de rekrutering.
3. Patiënten met een actieve of afgelopen medische voorgeschiedenis van leptomeningeale aandoening.
4. Patiënten met onbehandelde ruggenmergcompressie. Patiënten die definitief behandeld werden met chirurgie of radiotherapie en een stabiele neurologische status hebben gedurende ≥ 2 weken vóór de rekrutering, komen in aanmerking op voorwaarde dat ze niet of met lage doses corticosteroiden behandeld worden (≤ 10 mg/dag prednison of equivalent) gedurende ten minste 2 weken vóór de rekrutering.
5. Patiënten met onopgeloste ongewenste voorvallen (andere dan alopecia) van een eerdere kankertherapie die nog niet afgenomen zijn tot graad ≤ 1 of de beginwaarde.
6. Patiënten positief voor antistoffen tegen hepatitis B of hepatitis C of met andere klinisch actieve infectieuze leveraandoeningen.
7. Patiënten die positief zijn voor HIV.
8. Patiënten met een actieve cardiovasculaire aandoening.
9. Patiënten met interstitiële longaandoening (ILD), inclusief door geneesmiddelen geïnduceerde ILD of stralingspneumonitis.
10. Patiënten met een voorgeschiedenis van hemoptoe ($\geq 2,5$ ml lichtrood bloed per episode) binnen 1 maand vóór de rekrutering.
11. Patiënten met tekenen van hemorragische diathese of coagulopathie (in afwezigheid van therapeutische anticoagulatie).
12. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor ofwel het geneesmiddel ofwel een hulpstof in amivantamab, lazertinib en/ of bevacizumab.
13. Eerdere chemotherapie, eerdere behandeling met bevacizumab of een andere anti-angiogene remmer of eerdere behandeling met een antistof gericht tegen MET/EGFR.
14. Patiënten met een significante genetische predispositie voor veneuze tromboembolische voorvallen (VTE, zoals factor V Leiden) of patiënten met een voorgeschiedenis van VTE die geen geschikte therapeutische antistolling krijgen

volgens NCCN of lokale richtlijnen.

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:	18-08-2023
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Leclaza
Generieke naam:	Lazertinib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rybrevant
Generieke naam:	Amivantamab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zirabev
Generieke naam:	Bevacizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

9 - Een multicentrische eenarmige studie in fase II van amivantamab, lazertinib plus ... 24-05-2025

Datum:	06-03-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
CTIS	CTIS2024-512288-29-00
EudraCT	EUCTR2021-002337-42-NL
CCMO	NL83012.041.22
Ander register	NTC05601973