

# Een multicentrisch eenarmig onderzoek in fase II ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van eerstelijns osimertinib en lokaal ablatieve radiotherapie bij patiënten met synchrone, oligometastatische, EGFR-mutante, niet-kleincellige longkanker

Gepubliceerd: 02-03-2023 Laatst bijgewerkt: 05-04-2024

De doelstelling van dit onderzoek is de evaluatie van de veiligheid (gemeten als pneumonitis met graad  $\geq 2$  die een medische behandeling vereist) en de werkzaamheid (gemeten aan de PFS) bij patiënten met synchrone oligometastatische EGFR-mutante...

|                             |                                                                              |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                                              |
| <b>Status</b>               | Zal niet starten                                                             |
| <b>Type aandoening</b>      | Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata benigne (excl. mesotheliomen) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                                        |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON54434

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

17-20 STEREO

### 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:** Astra Zeneca, ETOP IBCSG Partners

**Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** EGFR mutatie (exon 19 deletie en/of exon 21 L858R), NSCLC, Osimertinib, SBRT

**Uitkomstmaten****Primaire uitkomstmaten**

- Percentage patiënten met pneumonitis met graad  $\geq 2$  die een medische behandeling vereist tot 18 maanden
- Hiërarchisch getest: progressievrije overleving

**Secundaire uitkomstmaten**

- Totale overleving
- Patroon van ziekteprogressie
- Distale progressievrije overleving
- Percentage objectieve respons
- Duur van respons
- Ongewenste voorvallen volgens CTCAE v5.0
- Symptoomspecifieke en algemene levenskwaliteit

**Toelichting onderzoek****Achtergrond van het onderzoek**

Het toespitsen van de behandeling van niet-kleincellige longkanker op de EGFR-mutatie heeft de behandeling van gemetastaseerde NSCLC fundamenteel veranderd. Verschillende gerandomiseerde onderzoeken in fase III hebben TKI's (Tyrosine Kinase Inhibitors) van de eerste generatie (erlotinib of gefitinib) of tweede generatie (afatinib) gericht op EGFR vergeleken met standaard chemotherapie op basis van platina. Deze melden allemaal significant betere percentages voor de objectieve respons (ORR, Objective Response Rate) en de progressievrije overleving (PFS, progression-free survival). Bij patiënten die resistentie ontwikkelen tegen TKI's door de mutatie T790M, het resistentiemechanisme bij ongeveer 50% van de patiënten, was osimertinib superieur aan chemotherapie op basis van platina met een significante en klinisch relevante verbetering in ORR en PFS. Onlangs werd uit de FLAURA-studie een betere PFS gemeld met osimertinib dan met de TKI's van de eerste generatie (erlotinib of gefitinib) voor onbehandelde EGFR-mutante gevorderde NSCLC, zonder verschillen in ORR. Bij langdurigere opvolging werd eerstelijns osimertinib ook gecorreleerd aan een betere overleving.

Integratie van de lokale therapie in een behandeling met meerdere modaliteiten is een veelbelovende strategie om de beperkingen van alleen TKI's gericht tegen EGFR te overwinnen, zelfs in het gemetastaseerde stadium van de aandoening. Dit is gebaseerd op de observaties dat ziekteprogressie met tegen EGFR gerichte TKI's vaak optreedt op de oorspronkelijke locaties van de metastasen en dat de meeste patiënten ziekteprogressie vertonen in een beperkt aantal metastaseletsels, een situatie gedefinieerd als oligoprogressie.

Vroege detectie met beeldvormingstechnieken van oligoprogressieve aandoeningslocaties en hun lokale ablatie gecombineerd met voortzetting van TKI is één strategie om het ontstaan van resistentie tegen te gaan: metastasen met verworven resistentie tegen op EGFR gerichte TKI's worden verwijderd met een lokaal ablatieve behandeling, ongeacht het onderliggende resistentiemechanisme, terwijl de therapie met TKI continu gericht blijft op niet-progresserende en EGFR-gevoelige locaties en deze onder controle houdt.

Er is dan ook een klinische behoefte aan evaluatie van lokaal ablatieve therapie bij oligometastatische EGFR-mutante patiënten met NSCLC en tegelijk een sterk argument dat deze populatie in het bijzonder voordeel zou kunnen halen uit een combinatietherapie: het voordeel van een lokaal ablatieve therapie is naar verwachting het grootst in situaties waar systemische therapieën doeltreffend blijken voor de controle van lokaal onbehandelde microscopische aandoening en dit geldt zeker voor op EGFR gerichte

behandelingen

## **Doel van het onderzoek**

De doelstelling van dit onderzoek is de evaluatie van de veiligheid (gemeten als pneumonitis met graad  $\geq 2$  die een medische behandeling vereist) en de werkzaamheid (gemeten aan de PFS) bij patiënten met synchrone oligometastatische EGFR-mutante NSCLC behandeld met osimertinib en lokaal ablatieve radiotherapie voor alle door kanker aangedane locaties.

## **Onderzoeksopzet**

Eenarmig, multicentrisch onderzoek in fase II ter evaluatie van de veiligheid (met betrekking tot pneumonitis van graad  $\geq 2$  die een medische behandeling vereist) en werkzaamheid (progressievrije overleving) van osimertinib en lokaal ablatieve stereotactische radiotherapie bij patiënten met synchrone oligometastatische EGFRmutante NSCLC.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Alle patiënten zullen behandeld worden met Osimertinib, 80 mg eenmaal daags p.o., tot progressie of onaanvaardbare toxiciteit. Lokaal ablatieve radiotherapie (SBRT) zal worden gericht op de primaire tumor en op alle locaties van metastasen, en dit met naar risico aangepaste SBRT in maximaal 5 SBRT-fracties. Afhankelijk van het tumorvolume en de anatomische locatie ten opzichte van de cruciale seriële risico-organen, zal de SBRT ofwel direct worden uitgevoerd (begin van de SBRT binnen 4 weken na aanvang van de behandeling met osimertinib) ofwel na de tweemaandelijks herstadiëring (begin van de SBRT binnen 4 weken na herstadiëring). Het begintijdstip van de SBRT wordt bepaald door het lokale radiotherapie team. Verder zullen de volgende onderzoeksprocedures / testen worden uitgevoerd: medisch onderzoek (meting lichaamsgewicht, temperatuur, polsslag, bloeddruk en controle van de ogen op roodheid en andere symptomen), vragen over algemeen welzijn om prestatie- of activiteitsniveau te bepalen, bloed- en urinetests, hartfunctietests (ECG en LVEF), vragenlijsten over levenskwaliteit, radiologische scans (FDG-PET-CT, MRI en CT), longkankerbiopt (indien progressie van de ziekte)

## **Inschatting van belasting en risico**

De studieprocedures en testen zijn terug te vinden in het protocol (pagina's 19-21).

- Mogelijke bijwerkingen van osimertinib waarmee de onderzoekers bekend zijn: Plotse ademhalingsmoeilijkheden samen met hoesten of koorts (\*interstitiële longaandoening\*), waterige ogen, gevoeligheid voor licht, pijn aan de ogen,

rode ogen, of zichtveranderingen, ringvormige huidreacties, Stevens-Johnson-syndroom (roodachtige vlakke stippen of ronde vlekken, vaak met een centrale blaas op het lichaam, vervelling, zweren aan de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. U kunt ook koorts en griepachtige symptomen krijgen, diarree, huid- en nagelproblemen, stomatitis, daling aantal witte bloedcellen in bloed, anemie, ontsteking van bloedvaten in de huid, verlaagde productie van rode bloedcellen (aplastische anemie).

- Mogelijke bijwerkingen van stralingstherapie: vermoeidheid, kortademigheid en droge hoest, misselijkheid en braken, tijdelijke verergering van de oorspronkelijke symptomen, huidveranderingen op de behandelde gebieden, haaruitval (tijdelijk/permanent), diarree, slikmoeilijkheden of pijn bij het slikken, pijn in de borstkas / gebroken rib (botbreuken in andere behandelde gebieden), verminderd / beperkt ademhalingsvermogen, leverdisfunctie, nierdisfunctie, laag risico op ernstige bloeding/late slikmoeilijkheden/darmschade/schade aan hartfunctie/zenuwschade/ruggenmergschade

- Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeding geven. Hierdoor kan het risico op infectie verhoogd zijn

- Bij radiologische onderzoeken waarvoor inspuiting van een contrasterend middel nodig is, bestaat er een risico op een allergische reactie

## 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, behandelingsnaïeve in EGFR gemuteerde NSCLC, met of zonder de resistentiemutatie T790M.
- 2) Aanwezigheid van de sensibiliserende mutatie in EGFR (deletie exon 19 en/of exon 21 L858R) gedetecteerd door een geaccrediteerd laboratorium.
- 3) Synchrone oligometastatische aandoening in stadium IV (max 5 letsels).
- 4) Meetbare aandoening zoals gedefinieerd volgens RECIST v1.1.
- 5) Alle letsels die in aanmerking komen voor radicale radiotherapie volgens het lokale oordeel.
- 6) ECOG prestatiestatus 0 - 2.
- 7) Adequate hematologische, nier- en leverfunctie.

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

- 1) Eerdere chemotherapie, immuuntherapie, radiotherapie of therapeutische chirurgie voor NSCLC (met uitzondering van resectie en postoperatieve radiotherapie van de resectieholte in het CZS of adrenale metastasen).
- 2) Meer dan 5 distale oligometastasen (elk tweede intrathoracale letsel telt als een distale metastase; regionale nodale metastasen tellen niet mee in de 5 oligometastasen) en meer dan 2 intrapulmonale letsels.
- 3) Hersenmetastasen die niet in aanmerking komen voor radiochirurgie of neurochirurgie.
- 4) Aanwezigheid van leptomeningeale metastasen.

5) Symptomatische ruggenmergcompressie.

6) Extracraniale gemetastaseerde locaties die niet vatbaar zijn voor radicale radiotherapie zoals maligne ascites, pleurale of pericardeffusie, diffuse lymfangiose

van huid of longen, diffuse beenmergmetastase, invasieve metastase in het maagdarmkanaal, abdominale gezwellen/abdominale organomegalie, geïdentificeerd door medisch onderzoek en niet meetbaar met reproduceerbare beeldvormingstechnieken.

7) Een lopende behandeling die niet stopgezet kan worden vóór de rekrutering of toediening van de eerste dosis van osimertinib, met geneesmiddelen of kruidensupplementen waarvan bekend is dat ze krachtige inductoren zijn van CYP3A4. Krachtige inductoren van CYP3A4 zijn gecontra-indiceerd voor de duur van het onderzoek.

8) Alle aanwijzingen van ernstige of ongecontroleerde systemische aandoeningen, inclusief ongecontroleerde hypertensie en actieve bloedingsdiathese, die naar het

oordeel van de onderzoeksarts de deelname aan het onderzoek door de patiënt ongewenst maken of die de naleving van het protocol in gevaar zouden brengen. Patiënten met een genezen of chronische infectie met HBV komen in aanmerking onder de volgende voorwaarden:

- Negatief voor HBsAg en positief voor hepatitis B-kernantistoffen [anti-HBc IgG], of

- positief voor HBsAg, negatief voor HBeAg maar >6 maanden transaminasenconcentraties onder de ULN en concentraties voor HBV-DNA onder 2000 IE/ml (bv. inactief dragerschap zijn).

9) Hardnekkige misselijkheid en braken, chronische gastro-intestinale aandoeningen,

onvermogen om het product in zijn toedieningsvorm te slikken, of eerdere significante darmresectie die een adequate absorptie van osimertinib zou uitsluiten

10) Alle volgende cardiale criteria:

- QTcF >470 msec, met de QTc-waarde afgeleid van het screeningtoestel van de screeningkliniek (QTcF: gecorrigeerd QT-interval a.h.v. de formule van Fredericia).

- Alle klinisch belangrijke afwijkingen in ritme, geleiding, of morfologie van het

ecg in rust, zoals volledige linkerbundeltakblok, derdegraads hartblok of tweedegraads hartblok).

- Alle factoren die het risico verhogen op verlenging van het QTc-interval of op aritmische voorvallen zoals hartfalen, hypokaliëmie, congenitaal syndroom van lang QT-interval, familiale voorgeschiedenis van syndroom van lang QT-interval of onverklaarbare plotse dood onder 40 jaar bij eerstegraads verwanten of elke gelijktijdige medicatie waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengt en torsades de pointes (TdP) veroorzaakt.

11) Medische voorgeschiedenis van interstitiële longaandiening, door geneesmiddelen

geïnduceerde interstitiële longaandiening, stralingspneumonitis die

steroïdbehandeling vereist, of alle tekenen van klinisch actieve interstitiële longaandiening.

12) Idiopathische longfibrose die een contra-indicatie is voor bestraling van de longen.

13) Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor actieve of inactieve hulpstoffen van

osimertinib, of geneesmiddelen met een vergelijkbare chemische structuur of klasse

als osimertinib.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| Nederland             |                      |
| Status:               | Zal niet starten     |
| Aantal proefpersonen: | 10                   |
| Type:                 | Verwachte startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Tagrisso                                               |
| Generieke naam: | Osimertinib                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2023

|                     |                                     |
|---------------------|-------------------------------------|
| Soort:              | Eerste indiening                    |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 23-06-2023                          |
| Soort:              | Eerste indiening                    |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |

## 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            | EUCTR2020-004114-35-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT04908956            |
| CCMO               | NL79320.058.22         |