

TIGER-2: Een fase 2, openlabel onderzoek in meerdere centra naar de veiligheid en doeltreffendheid van orale CO 1686 als 2e-lijns EGFR-gerichte TKI bij patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) door gemuteerde EGFR

Gepubliceerd: 06-11-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Primair doelstelling* De anti-tumorale doeltreffendheid evalueren van orale monotherapie met CO-1686, gemeten als objectieve responsratio (ORR), wanneer toegediend aan patiënten met EGFR-gemuteerde, centraal bevestigde T790M-positieve en T790M-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44767

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Tiger-2

Aandoening

- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

niet-kleincellige longkanker; longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Clovis Oncology, Inc.

Overige ondersteuning: Clovis Oncology;Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 2e lijns EGFR gerichte TKI, niet-kleincellige longkanker, orale CO 1686

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* ORR volgens Response Criteria in Solid Tumors (RECIST) versie 1.1. Voor cohort A zal de ORR een onafhankelijke radiologische evaluatie (independent radiology review, IRR) ondergaan en in cohort B worden de scans beoordeeld volgens IRR indien dit noodzakelijk is als een ondersteunende analyse.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- * DR, DCR en PFS volgens RECIST versie 1.1, zoals bepaald door IRR
- * ORR, DR, DCR en PFS volgens RECIST versie 1.1, zoals beoordeeld door de onderzoeker
- * Algemene overleving
- * Verandering in door de patiënt gemelde resultaten ten opzichte van de uitgangswaarde door middel van de European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ C30, een vragenlijst over kwaliteit van leven bij kanker), de EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer module (EORTC QLQ LC13, een specifieke module voor longkanker), en de Dermatology Life Quality Index (DLQI, een vragenlijst over kwaliteit van leven bij huidziekten)

- * Tijdens de behandelingsperiode optredende bijwerkingen (adverse events, AE*s) en afwijkingen in het ecg
- * FK-parameters in plasma voor CO-1686 op basis van sparse sampling (schaars bemonsteren)

Verkennde eindpunten

- * Tijd tot falen van de behandeling
- * Extracraniale PFS
- * Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in het niveau van gemuteerde EGFR in uit plasma verkregen ctDNA
- * Positief en negatief percentage overeenkomst tussen bloed- en weefselresultaten voor T790M
- * Identificeren van biomarkers die samengaan met respons op CO-1686 of resistentie voor CO-1686

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Medio 2015 diende Clovis een erkenningsaanvraag voor een nieuw geneesmiddel (New Drug Application) in voor het gebruik van rociletinib bij patiënten met T790M-positieve NSCLC. In juni 2016 richtte het FDA een volledige antwoordbrief aan Clovis met de vermelding dat er meer gegevens nodig zijn om het gebruik van rociletinib buiten klinische studies goed te keuren. Op basis van dit resultaat besloot Clovis om de ontwikkeling van CO-1686 voor NSCLC stop te zetten. Patiënten zullen worden geïnformeerd over deze wijziging in de ontwikkelingsplannen door middel van een update van het formulier voor geïnformeerde toestemming voor dit onderzoek. De patiënten die nog steeds klinisch voordeel genieten van de onderzoeksbehandeling, zullen met goedvinden van de hoofdonderzoeker worden toegestaan om het onderzoek in een uitbreidingsfase verder te zetten.

Het doel van dit protocolamendement (amendement 5) is om een nieuwe uitbreidingsfase toe te voegen teneinde patiënten toe te laten om in het onderzoek te blijven, maar om het onnodig verzamelen van gegevens te vermijden die niet langer meer zullen worden geanalyseerd of niet meer voor regelgevende doeleinden zijn vereist, met behoud van een passend niveau van opvolging voor de veiligheid. Een nieuw beoordelingsschema voor de uitbreidingsfase, evenals een volledige beschrijving van de procedures zijn opgenomen in bijlage C. Dit schema vervangt alle beoordelingsschema's in rubriek 9 en moet voor alle patiënten worden gevolgd.

Bovendien introduceert amendement 5 (bijlage C) ook de beschikbaarheid van NAT2-testen voor patiënten, een indirecte indicator van de kans op het ontwikkelen van hyperglykemie of QTc-verlenging. De beschikbaarheid en de openbaarmaking van deze informatie aan de behandelend arts van de patiënt, heeft geen invloed op de monitoring en de bijbehorende richtlijnen voor de behandeling van deze bijwerkingen.

Voor patiënten die de behandeling met rociletinib na progressie willen verderzetten, is het belangrijk dat alle alternatieve behandelingsopties door de patiënt en de behandelend arts samen volledig worden bekeken. Onderzoekers en hun personeel worden verwezen naar de huidige brochure voor onderzoekers voor de meest actuele gegevens over de werkzaamheid en veiligheid, waarin geïntegreerde samenvattingen van de meest recente beschikbare gegevens kunnen worden gevonden, die alle gegevens over de veiligheid en werkzaamheid in dit protocol vervangen.

CO-1686 is een nieuwe, krachtige, laagmoleculaire irreversibele tyrosinekinaseremmer (tyrosine kinase inhibitor, TKI) die selectief gericht is op gemuteerde vormen van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) en wildtype-EGFR (WT-EGFR) spaart. Clovis Oncology, Inc. (Clovis) ontwikkelt CO-1686 als een geneesmiddel voor orale toediening aan patiënten die niet-kleincellige longkanker (non-small cell lung cancer, NSCLC) door gemuteerde EGFR hebben.

Activerende EGFR-mutaties zijn belangrijke factoren in NSCLC-kwaadaardigheid bij 10*15% van de patiënten van Europese afkomst en ongeveer 30% van de patiënten van Oost-Aziatische afkomst. Patiënten met de vaakst voorkomende EGFR-activerende mutaties, exon 21 L858R en deleties in exon 19, vertonen gewoonlijk een goede respons op therapie met EGFR-remmers van de eerste generatie zoals erlotinib of gefitinib, en ook met de remmer van de tweede generatie afatinib. Met erlotinib, gefitinib en afatinib geassocieerde toxiciteit omvat huiduitslag en diarree, die respectievelijk aan de WT-EGFR in de huid en het darmkanaal gerelateerd zijn.

Ondanks een indrukwekkende eerste behandelingsrespons treedt na 9*14 maanden van therapie met erlotinib, gefitinib of afatinib gewoonlijk progressie op, die in ongeveer 60% van de gevallen wordt aangedreven door een tweede EGFR-mutatie

op een plaats in exon 20 die T790M wordt genoemd. Deze *poortwachter*-mutatie medieert resistentie voor EGFR-remmers van de eerste en tweede generatie. 8, 9, 10 Er zijn geen goedgekeurde therapieën die specifiek gericht zijn op T790M, en de zorgstandaard blijft cytotoxische chemotherapie. Yu et al. rapporteerden dat T790M-positieve ziekte dodelijk is, met een mediane algemene overleving van minder dan 2 jaar.

Niet-klinische gegevens tonen aan dat CO-1686 zowel T790M als de vaak voorkomende activerende mutaties (L858R, del19) remt, en bij therapeutische doses een minimale remmende werking heeft ten aanzien van WT-EGFR. Er wordt verwacht dat CO-1686 celdood bevordert bij tumorcellen met de T790M-mutatie, en zo tot objectieve tumorresponsen leidt en therapeutisch voordeel biedt bij patiënten die T790M-gemedieerde resistentie hebben verworven voor EGFR-remmers van de eerste generatie. In het eerste onderzoek bij mensen, CO-1686-008 bij patiënten met vergevorderde EGFR-mutatiepositieve NSCLC die eerder waren behandeld met een EGFR-remmer, werd geen maximaal verdragen dosis (MTD, maximum tolerated dose) waargenomen en werden 3 dosisniveaus, 500 mg tweemaal daags, 625 mg tweemaal daags en 750 mg tweemaal daags, geselecteerd voor verdere klinische beoordeling van veiligheid, verdraagbaarheid en doeltreffendheid bij de uitbreidingscohorten. Een groeiende hoeveelheid gegevens uit dit onderzoek wijzen erop dat patiënten die worden behandeld met rociletinib 500 mg tweemaal daags en 625 mg tweemaal daags reacties ondervinden die vergelijkbaar zijn in frequentie, diepte en duur, met een algemeen aanvaardbaar veiligheidsprofiel voor deze patiëntenpopulatie met gevorderde kanker. Om het risico/batenprofiel van de CO-1686 tweemaal daagse dosis nader te beschrijven, worden extra patiënten bij dit onderzoek opgenomen met een aanvangsdosis van 500 mg tweemaal daags (cohort B). Er zijn RECIST-responsen waargenomen voor het hele dosisbereik dat in Fase 1 met CO-1686 werd bestudeerd, en het huidige totale responspercentage bij patiënten met positieve-T790M + NSCLC is > 60%. De vaakst waargenomen toxiciteit is hyperglykemie, wat zich voordoet bij ongeveer 30% van de patiënten en gemakkelijk is te behandelen met orale hyperglykemische therapie. Bijwerkingen die kenmerkend zijn voor WT-EGFR (de combinatie van uitslag en chronische diarree), zijn met CO-1686 niet waargenomen. Bij een recente tussentijdse analyse van patiënten die een dosis van ofwel 500 mg tweemaal daags of 625 mg tweemaal daags ontvingen, werd een responspercentage van 36% behaald in een kleine subst. (n=11) evalueerbare T790M-negatieve patiënten met ten minste een scanmeting in cyclus 2 (Soria 2014). Deze gegevens tonen een signaal van activiteit bij patiënten met T790M-negatieve ziekte. De gegevens ondersteunen de opname van T790M-negatieve patiënten in klinisch onderzoek om het signaal nader te karakteriseren.

De oogmerken van protocol CO-1686-019 zijn het evalueren van de anti-tumorale doeltreffendheid, veiligheid en farmacokinetische/farmacodynamische verhoudingen in de populatie van orale monotherapie met CO-1686 bij toediening van de therapeutisch actieve dosis van 625 mg tweemaal daags en 500 mg tweemaal daags aan patiënten met EGFR-gemuteerde, vergevorderde/metastatische NSCLC na het falen van één eerdere EGFR-gerichte TKI.

CO-1686 wordt ontwikkeld samen met een test voor begeleidende diagnostiek (Qiagen, Verenigd Koninkrijk) om patiënten te identificeren van wie de tumor zowel een activerende EGFR-mutatie als de T790M-resistentiemutatie exprimeert.

Doel van het onderzoek

Primair doelstelling

- * De anti-tumorale doeltreffendheid evalueren van orale monotherapie met CO-1686, gemeten als objectieve responsratio (ORR), wanneer toegediend aan patiënten met EGFR-gemuteerde, centraal bevestigde T790M-positieve en T790M-negatieve, vergevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) na tumorprogressie na één eerdere EGFR-gerichte TKI

Secundaire doelstellingen

- * klinische doeltreffendheid bepalen bij patiënten met centraal bevestigde T790M-positieve NSCLC: percentage ziektecontrole (disease control rate, DCR), responsduur (duration of response, DR), en algemene overleving (overall survival, OS) na behandeling met CO-1686
- * De kwaliteit van leven (quality of life, QoL) beoordelen aan de hand van door de patiënt gemelde resultaten (patient-reported outcomes, PRO) na behandeling met CO-1686
- * De veiligheid en verdraagbaarheid van CO-1686 evalueren
- * De farmacokinetiek (FK) van CO-1686 bepalen door middel van populatie-FK (POPFK) methoden en het exploreren van correlaties tussen FK, blootstelling, respons en/of veiligheidsbevindingen

Verkenkende doelstellingen

- * Het klinisch voordeel evalueren van voortgezette behandeling met CO-1686 na ziekteprogressie
- * De overeenstemming in detectie van gemuteerde EGFR tussen weefsel en plasma evalueren, en het beoordelen van door CO-1686 gemedieerde wijzigingen in het niveau van gemuteerde EGFR over de tijd door middel van uit plasma verkregen ctDNA
- * Weefsel- en bloedgebaseerde biomarkers verkennen die respons op CO-1686 of primaire resistentie voor CO-1686 zouden kunnen voorspellen, en mechanismen van verworven resistentie onderzoeken in het weefsel en bloed van patiënten bij wie tijdens behandeling met CO-1686 klinische progressie optreedt

Onderzoekopzet

Dit is een fase 2, openlabel onderzoek met één groep en twee cohorten in meerdere centra ter evaluatie van de veiligheid en doeltreffendheid van CO-1686 bij orale toediening tweemaal per dag aan patiënten met eerder behandelde NSCLC door gemuteerde EGFR.

Patiënten worden in 2 cohorten opgenomen. Cohort A zal ongeveer 125 geschikte patiënten opnemen die centraal bevestigd T790M-positief zijn en worden tweemaal

daags behandeld met 625 mg. Cohort B is een uitbreiding van het onderzoek en zal ongeveer 100 geschikte patiënten opnemen die ofwel centraal bevestigd T790M-positief zijn of T790M-negatief. Alle patiënten in cohort B worden behandeld met een aanvangsdosis van tweemaal daags 500 mg. De prioriteit voor opname in het onderzoek is dat eerst alle T790M-positieve patiënten worden opgenomen in cohort A. Zodra cohort A volledig is, worden geschikte T790M-positieve patiënten vervolgens opgenomen in cohort B. Alle geschikte T790M-negatieve patiënten worden in cohort B opgenomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek (cohort A en B) zal bestaan uit een screeningfase om te bepalen of de patiënt in aanmerking komt en om uitgangsmetingen te documenteren, een openlabel-behandelingsfase waarin de patiënt CO-1686 krijgt om de veiligheid en doeltreffendheid te verifiëren tot ziekteprogressie optreedt volgens RECIST 1.1, klinische tumorprogressie, of toxiciteit die door de onderzoeker als onaanvaardbaar wordt beoordeeld. Bij patiënten met klinische progressie dient er een radiografische evaluatie te worden uitgevoerd om de radiografische progressie te documenteren. Patiënten kunnen ervoor kiezen om na radiografische progressie met de CO-1686- behandeling door te gaan, zoals beschreven in de richtlijnen van het National Comprehensive Cancer Network (NCCN) voor de behandeling van NSCLC met EGFR-TKI's,¹⁴ op voorwaarde dat de patiënt hiervoor aanvullend toestemming geeft, de onderzoeker van mening is dat het in het belang van de patiënt is en de sponsor akkoord is. In het algemeen zijn geschikte patiënten degenen met asymptomatische systemische progressie of lokaal symptomatische progressie zoals hersenmetastasen, die ontvankelijk zijn voor lokale behandeling, met gelijktijdige asymptomatische systemische progressie of voorgezette systemische ziektebestrijding. Elke 28-daagse periode van de behandeling vertegenwoordigt één cyclus, waarbij de dosering wordt gestart op cyclus 1 dag 1 (C1 D1). De dosering zal worden uitgesteld of verlaagd volgens in het protocol opgenomen toxiciteitscriteria. Zoals hierboven vermeld kunnen patiënten die extra toestemming geven na progressie behandeling met CO-1686 blijven ontvangen indien zij, naar het oordeel van de onderzoeker en mits goedgekeurd door de sponsor, daar nog baat bij hebben. Er zal bloed worden afgenomen voor sparse sampling voor FK-analyses van de populatie bij alle met CO-1686 behandelde patiënten. Er zal een reeks bloedstalen worden afgenomen voor longitudinale kwantitatieve beoordeling van ctDNA. Vóór opname in het onderzoek bevestigt een centraal laboratorium in FFPE-tumorweefsel of de T790M-mutatie al dan niet aanwezig is. Na ziekteprogressie met CO-1686, ondergaan patiënten die aanvullende toestemming verlenen een tumorbiopsie voordat therapie van een volgende lijn wordt gestart. AE's zullen worden geregistreerd vanaf het ogenblik dat de eerste dosis van CO-1686 wordt toegediend tot 28 dagen na de laatste dosis. Aan de onderzoeksprocedure gerelateerde AE's die zich voordoen na het ondertekenen van het informatie- en toestemmingsformulier (Informed Consent Form, ICF) en vóór het toedienen van CO-1686 worden ook vastgelegd. Alle patiënten zullen worden opgevolgd met tussenpozen van ongeveer twee maanden om ziekteprogressie (als de patiënt vóór progressie met de behandeling stopt), de overlevingsstatus en verdere behandeling van NSCLC te bepalen tot aan het overlijden van de patiënt of een beslissing van de sponsor, al naargelang wat eerst komt. Na beëindiging van de in het protocol gespecificeerde behandeling, wordt het gebruik van erop volgende antikankertherapie geregistreerd. Medio 2015 diende Clovis een erkenningsaanvraag voor

een nieuw geneesmiddel (New Drug Application) in voor het gebruik van rociletinib bij patiënten met T790M-positieve NSCLC. In juni 2016 richtte het FDA een volledige antwoordbrief aan Clovis met de vermelding dat er meer gegevens nodig zijn om het gebruik van rociletinib buiten klinische studies goed te keuren. Op basis van dit resultaat besloot Clovis om de ontwikkeling van CO-1686 voor NSCLC stop te zetten. Patiënten zullen worden geïnformeerd over deze wijziging in de ontwikkelingsplannen door middel van een update van het formulier voor geïnformeerde toestemming voor dit onderzoek. De patiënten die nog steeds klinisch voordeel genieten van de onderzoeksbehandeling, zullen met goedvinden van de hoofdonderzoeker worden toegestaan om het onderzoek in een uitbreidingsfase verder te zetten. Het doel van dit protocolamendement (amendement 5) is om een nieuwe uitbreidingsfase toe te voegen teneinde patiënten toe te laten om in het onderzoek te blijven, maar om het onnodig verzamelen van gegevens te vermijden die niet langer meer zullen worden geanalyseerd of niet meer voor regelgevende doeleinden zijn vereist, met behoud van een passend niveau van opvolging voor de veiligheid. Een nieuw beoordelingsschema voor de uitbreidingsfase, evenals een volledige beschrijving van de procedures zijn opgenomen in bijlage C. Dit schema vervangt alle beoordelingsschema's in rubriek 9 en moet voor alle patiënten worden gevolgd. Bovendien introduceert amendement 5 (bijlage C) ook de beschikbaarheid van NAT2-testen voor patiënten, een indirecte indicator van de kans op het ontwikkelen van hyperglykemie of QTc-verlenging. De beschikbaarheid en de openbaarmaking van deze informatie aan de behandelend arts van de patiënt, heeft geen invloed op de monitoring en de bijbehorende richtlijnen voor de behandeling van deze bijwerkingen. Voor patiënten die de behandeling met rociletinib na progressie willen verderzetten, is het belangrijk dat alle alternatieve behandelingsopties door de patiënt en de behandelend arts samen volledig worden bekeken. Onderzoekers en hun personeel worden verwezen naar de huidige brochure voor onderzoekers voor de meest actuele gegevens over de werkzaamheid en veiligheid, waarin geïntegreerde samenvattingen van de meest recente beschikbare gegevens kunnen worden gevonden, die alle gegevens over de veiligheid en werkzaamheid in dit protocol vervangen.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen van CO-1686

Tot op heden hebben meer dan 500 patiënten met NSCLC ten minste één dosis van CO-1686 gekregen. Vaak gemelde bijwerkingen bij deze patiënten, die te wijten kunnen zijn aan het nemen van het onderzoeksgeneesmiddel, worden hieronder vermeld. Maar omdat CO-1686 een onderzoeksproduct is, zijn niet alle bijwerkingen bekend, en er bestaat een risico dat zeldzame of voorheen niet bekende bijwerkingen kunnen optreden.

Vaak (> 20% van de patiënten)

- * Misselijkheid

- * Hyperglycemie (een hoge bloedglucosespiegel wat hetzelfde is als hoge suikerniveaus in het bloed): een hoge bloedglucosespiegel kan symptomen veroorzaken zoals misselijkheid, braken en zich moe voelen. De patiënt moet de arts vertellen als hij/zij een van deze symptomen opmerkt omdat dit een teken kan zijn dat de bloedsuiker omhoog gaat. Men kan de patiënt vragen om een ander geneesmiddel te nemen om een hoge bloedglucosespiegel onder controle te brengen.

- * Zich moe voelen
- * Dunne ontlasting (diarree)
- * Abnormale hartritmies op ecg (hartfilmpje * volgen van het hartritme) die verlenging van de QT worden genoemd. In ernstige gevallen kan dit veranderingen in uw hartritme veroorzaken; in zeldzame gevallen kan dit de dood tot gevolg hebben. De patiënt wordt in het onderzoek zorgvuldig gecontroleerd op eventuele veranderingen in zijn ecg.

Minder vaak voorkomend (5-19% van de patiënten)

- * Verminderde eetlust
- * Spierspasmen
- * Braken
- * Gewichtsverlies
- * Pijn in de spieren of gewrichten
- * Duizeligheid
- * Veranderingen in bloedonderzoek dat meet hoe goed uw nieren en lever functioneren.
- * Lage bloedtelling (rode bloedcellen, witte bloedcellen, bloedplaatjes).
 - o Een laag aantal rode bloedcellen kan u moe of duizelig maken
 - o Een laag aantal witte bloedcellen kan een groter risico op infectie met zich meebrengen
 - o Een laag aantal bloedplaatjes kan het vermogen van uw bloed om te stollen aantasten en kan leiden tot bloedingen

Zeldzaam (<5% van de patiënten)

- * Obstipatie
- * Hoofdpijn
- * Huiduitslag
- * Verandering in smaakzin
- * Insomnia (slapeloosheid)
- * Longontsteking (pneumonitis). Patiënten die CO-1686 nemen en die pneumonitis ontwikkelden zijn hersteld, maar dit voorval kan zeer ernstig zijn en kan tot de dood leiden
- * Pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier, dat bij één patiënt tot de dood leidde)

Bij sommige patiënten die gedurende een lange periode CO-1686 hadden ingenomen, was het gezichtsvermogen verminderd door een troebele ooglen (cataract).

Naast lichamelijk onderzoek, waaronder het controleren van de vitale parameters en het hartritme en hartslag, wordt regelmatig op andere mogelijke bijwerkingen gecontroleerd door het onderzoekspersoneel wanneer ze resultaten van het bloedonderzoek controleren.

CO-1686 is een experimenteel geneesmiddel dat andere bijwerkingen kan hebben die niet bekend zijn en op dit moment niet kunnen worden voorspeld. Deze bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Het is belangrijk dat de patiënt het

onderzoekspersoneel vertelt over alle bijwerkingen die hij/zij ondervindt, zelfs als hij/zij niet denkt dat ze het gevolg zijn van het nemen van het onderzoeksgeneesmiddel.

Allergische reacties

Er kunnen mogelijk zeldzame of niet bekende bijwerkingen optreden, waaronder levensbedreigende reacties. Net als bij elke geneesmiddel is het mogelijk dat u een allergische reactie krijgt op CO-1686, zoals jeuk, huiduitslag, zwelling van het gezicht en een ernstige of plotselinge daling van de bloeddruk. De plotselinge daling van de bloeddruk kan leiden tot shock met verlies van bewustzijn en/of mogelijke aanvallen, waaronder de mogelijkheid van overlijden. Als u last krijgt van een van de bovenstaande symptomen, moet u onmiddellijk medische hulp inroepen.

Bloedafname

Het afnemen van bloed uit een ader in uw lichaam kan wat pijn, roodheid of een blauwe plek veroorzaken op de plaats waar de naald wordt ingebracht. Een infectie is ook mogelijk, maar is zeldzaam. Als u zich duizelig voelt als uw bloed wordt afgenomen, dan moet u gaan zitten of liggen om te voorkomen dat u valt.

Procedure(s) om tumorweefsel te verwijderen

Als uw arts wil dat u een biopsie ondergaat om uw kanker te behandelen, heeft de arts vastgesteld dat u een geschikte kandidaat voor de procedure bent. Elk type procedure houdt wat risico's in en kan ongemak veroorzaken. Uw onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel zal met u spreken over het type procedure dat u zult ondergaan en over de mogelijke risico's en ongemakken (een afzonderlijk toestemmingsformulier kan noodzakelijk zijn volgens het beleid van het centrum van uw onderzoeksarts).

Elektrocardiogram (ecg)

Uw huid kan reageren op de kleverige plakkers die de detectoren (elektroden) voor het ecg aan de borst, pols en enkels bevestigen. Deze huidirritatie verdwijnt meestal nadat de pleisters worden verwijderd.

CT- en MRI-scans

Computertomografie (CT)-scans maken gebruik van röntgenstralen.. Bij sommige CT-scans moet u een *contrast oplossing* drinken. Het is mogelijk dat de contrast oplossing bij u misselijkheid, braken, jeuk of huiduitslag kan veroorzaken. In zeldzame gevallen kan het uw keel doen opzwellen en het moeilijk maken om te ademen. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie en u moet de onderzoeksarts dus onmiddellijk vertellen als u een van deze bijwerkingen heeft. U kunt wat ongemak ervaren van het voor langere tijd stil liggen in een besloten ruimte.

Soms wordt een magnetische resonantie beeldvorming (MRI)-scan gedaan bij patiënten met allergieën voor de contrast oplossing die bij een CT-scan wordt gebruikt. Een MRI gebruikt geen röntgenstralen maar het duurt een beetje langer

en de patiënten moeten soms in een meer besloten ruimte liggen. Er kan een contrastmiddel in uw ader worden geïnjecteerd voordat de scan wordt uitgevoerd om de arts te helpen de tumor duidelijker te zien.

Röntgenfoto

Er is een kleine kans dat er tijdens het onderzoek een Röntgenfoto nodig is.

Zwangerschap

De behandeling met CO-1686 kan risico's voor een foetus, embryo of ongeboren kind inhouden die op het moment niet bekend zijn. U kunt niet aan dit onderzoek deelnemen als u zwanger bent of er over denkt om zwanger te worden. U mag geen borstvoeding geven terwijl u aan dit onderzoek meedoet omdat het onderzoeksgeneesmiddel in de moedermelk kan komen en mogelijk uw kind schade kan toebrengen.

Als u een vrouw bent en zwanger kan worden, of als u een man bent, moet u ermee akkoord gaan om adequate anticonceptie te gebruiken terwijl u CO-1686 neemt en gedurende 12 weken nadat u met de behandeling met CO-1686 bent gestopt. *

Contactpersonen

Publiek

Clovis Oncology, Inc.

Flatiron Parkway 5500
CO, Boulder 80301
US

Wetenschappelijk

Clovis Oncology, Inc.

Flatiron Parkway 5500
CO, Boulder 80301
US

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)

Alle patiënten moeten voldoen aan elk van de volgende criteria voor deelname:

1. Histologisch of cytologisch bevestigde metastatische of niet-resecteerbare, lokaal vergevorderde NSCLC
2. Gedocumenteerd bewijs voor een tumor met één of meer EGFR-mutaties exclusief exon 20-insertie.

Via radiologische beoordeling bevestigde ziekteprogressie tijdens behandeling met de eerste EGFR-TKI-monotherapie (bijv. erlotinib, gefitinib, afatinib of dacomitinib)

* Behandeling met EGFR-TKI beëindigd * 30 dagen voor de geplande start van CO-1686

* (de uitspoelingsperiode voor een EGFR-remmer duurt minstens 3 dagen)

* Geen behandeling tussen het staken van de monotherapie met EGFR-TKI en de geplande start van CO-1686

* Eerdere behandeling met ≤ 1 voorgaande chemotherapie exclusief voorgaande neo-adjuvante of adjuvante chemotherapie of chemoradiotherapie met curatieve intentie

* Eventuele toxiciteit die gerelateerd is aan voorgaande behandeling met een EGFR-remmer moet zijn afgenomen tot Graad 1 of minder

Bevestiging door een centraal laboratorium van de aanwezigheid van de T790M-mutatie in tumorweefsel in cohort A en de aanwezigheid of afwezigheid van de T790M-mutatie in tumorweefsel in cohort B. Centraal niet te bepalen, onbekende of ongeldige monsters zijn niet aanvaardbaar. Biopsiemateriaal dat werd verkregen uit hetzij primair of metastatisch tumorweefsel en verstuurd naar het centraal laboratorium moet zijn afgenomen binnen 60 dagen vóór dosering van het onderzoeksgeneesmiddel maar na ziekteprogressie met de eerste EGFR-TKI.

3. Meetbare ziekte volgens RECIST versie 1.1

4. Levensverwachting van ten minste 3 maanden

5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatiestatus van 0 tot 1

6. Leeftijd * 18 jaar (in sommige landen kan de vereiste minimumleeftijd hoger zijn, bijv. leeftijd * 20 jaar in Japan en Taiwan)

7. Adequate hematologische en biologische functie, bevestigd door de volgende laboratoriumwaarden:

* Beenmergfunctie

- Absoluut aantal neutrofielen (absolute neutrophil count, ANC) * $1,5 \times 10^9/l$

- Bloedplaatjes $> 100,0 \times 10^9/l$

- Hemoglobine * 9 g/dl (of 5,6 mmol/l)

* Leverfunctie

- Aspartaat-aminotransferase (ASAT) en alanine-aminotransferase (ALAT) * 3 x bovenlimiet

van normale waarde (upper limit of normal, ULN); indien levermetastasen, * 5 × ULN

- Bilirubine * 2 × ULN

* Nierfunctie

- Serumcreatinine * 1,5 × ULN

* Elektrolyten

- Kalium en magnesium binnen normale waarden. Patiënten kunnen supplementen krijgen om aan deze vereiste te voldoen

8. Schriftelijke toestemming op een informatie- en toestemmingsformulier (ICF) dat werd goedgekeurd door een commissie medische ethiek/onafhankelijke ethische commissie voorafgaand aan enige onderzoeksspecifieke evaluatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elk van de volgende criteria sluit patiënten uit van deelname aan het onderzoek:

1. Gedocumenteerd bewijs van een activerende insertiemutatie in exon 20 van het EGFR-gen

2. Actieve tweede kwaadaardigheid, d.w.z. men weet dat bij de patiënt potentieel dodelijke kanker aanwezig is, waarvoor hij/zij mogelijk (maar niet noodzakelijk) behandeld wordt.

* Patiënten met een geschiedenis van kwaadaardigheid die volledig behandeld is en zonder actuele aanwijzingen voor die kanker, mogen in het onderzoek worden opgenomen op voorwaarde dat alle chemotherapie > 6 maanden en/of beenmergtransplantatie > 2 jaar geleden werd voltooid

3. Bekende pre-existente interstitiële longziekte

4. Alleen cohort A: Patiënten met leptomeningeale carcinomatose worden uitgesloten.

Andere metastasen (van het centraal zenuwstelsel, CZS) zijn enkel toegestaan indien behandeld, asymptomatisch en stabiel (zonder dat steroïden nodig zijn gedurende ten minste 4 weken vóór de start van de onderzoeksbehandeling). Alleen cohort B: Patiënten met metastasen van het CZS of leptomeningeale metastasen zijn uitgesloten.

5. Behandeling met verboden medicatie [bijv. gelijktijdige antikankertherapie waaronder andere chemotherapie, bestraling, hormonale behandeling (behalve corticosteroïden en megestrolacetaat), of immunotherapie] *14 dagen voorafgaand aan de behandeling met CO-1686

6. Patiënten die behandeld worden met om het even welke medicatie die het vermogen heeft om het QT-interval te verlengen en de behandeling kan niet worden beëindigd of vervangen door andere medicatie voordat met CO-1686 wordt gestart

* zie <http://crediblemeds.org> voor een lijst van QT-verlengende medicatie (waaronder alle medicatie in categorieën van bekend, mogelijk en voorwaardelijk risico op Torsades de Pointes).

7. Voorgaande behandeling met CO-1686, of andere geneesmiddelen die gericht zijn op T790M-positieve gemuteerde EGFR en wildtype-EGFR spaart, bijv. AZD9291, HM61713 en TAS-121

8. Om het even welke van de volgende cardiale afwijkingen of geschiedenis:

* Klinisch belangrijk afwijkend 12 afleidingen-ecg, QT-interval gecorrigeerd met de methode van Fridericia (QTcf) > 450 msec

* Niet kunnen meten van het QT-interval op het ecg

- * Persoonlijke of familiale geschiedenis van lang-QT-syndroom
 - * Implanterbare pacemaker of implanterbare cardioverter-defibrillator
 - * Bradycardie in rust < 55 slagen/min
9. Niet aan het onderzoek gerelateerde chirurgische ingrepen * 7 dagen voor toediening van CO-1686. In alle gevallen moet de patiënt voldoende hersteld en stabiel zijn voordat met de behandeling wordt gestart.
10. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
11. Weigering om adequate voorbehoedsmiddelen te gebruiken voor vruchtbare patiënten (vrouwen en mannen) tijdens de behandeling en gedurende 12 weken na de laatste dosis van CO-1686
12. Aanwezigheid van om het even welke ernstige of onstabiele gelijktijdige systemische aandoening die onverenigbaar is met het klinisch onderzoek (bijv. middelenmisbruik, bijkomende ziekte die niet onder controle is waaronder actieve infectie, arteriële trombose, en symptomatische longembolie)
13. Elke andere reden waarom de onderzoeker meent dat de patiënt niet aan het onderzoek kan deelnemen

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:	19-02-2015
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CO-1686 125 mg
Generieke naam:	CO-1686

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CO-1686 250 mg
Generieke naam:	CO-1686

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2019
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2013-005532-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02147990
CCMO	NL50089.029.14