

Multicenter gerandomiseerd fase II onderzoek met twee armen met de combinatie van capmatinib (INC280, een MET remmer in tabletvorm) en spartalizumab (PDR001, een PD-1 remmer) in vergelijking met docetaxel bij al eerder behandelde volwassenen met lokaal gevorderde of uitgezaaide niet-kleincellige longkanker (EGFR wild-type, zonder ALK-herschikking) (CINC280D2201)

Gepubliceerd: 18-12-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van deze prospectieve, multicenter gerandomiseerde fase II studie is om evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van de combinatie van capmatinib en spartalizumab bij proefpersonen met EGFR-gewicht (voor exon 19-deleties en exon 21 L858R...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48017

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CINC280D2201

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

niet-kleincellige longkanker; longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: capmatinib, docetaxel, niet-kleincellige longkanker, spartalizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

In het run-in gedeelte zullen gegevens over veiligheid en verdraagbaarheid worden beoordeeld wanneer alle patiënten in deze fase heeft ten minste 24 weken follow-up evenals voorlopige werkzaamheid.

Secundaire uitkomstmaten

In het gerandomiseerde deel zal de primaire analyse worden uitgevoerd wanneer ongeveer 60 algemene overlevingsgebeurtenissen zijn waargenomen. Overall Survival (OS) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie / start van de behandeling tot aan de overlijdensdatum als gevolg van elke oorzaak. Een afkappunt zal worden vastgesteld voor analyse van OS. Alle overlijdens op of vóór de cut-offdatum in de Full Analysis Set (FAS) wordt gebruikt in het

besturingssysteem analyse. Als van een patiënt niet bekend is dat hij is overleden op het moment dat de analyse werd onderbroken, OS wordt gecensureerd op de datum van het laatste contact. De analyse van OS zal gebaseerd zijn op vol analyseset waarin is opgenomen wie ten minste één dosis van een van de componenten heeft ontvangen studiebehandeling en alle gerandomiseerde onderwerpen. De geschatte hazard ratio (HR) tussen capmatinib en spartalizumab combinatie en docetaxel en exact 80% betrouwbaarheidsinterval zal worden beoordeeld. Het verwachte mediane OS voor docetaxel als tweedelijns chemotherapie is ~ 8 maanden (Herbst et al 2016, Rittmeyer et al 2017). Een 33.3% reductie in hazard rate voor totale overleving in de capmatinib plus spartalizumab-arm in vergelijking met de docetaxel-arm komt overeen met een toename van het mediane OS met 4 maanden onder het exponentiële veronderstelling. Overwegend een 2: 1 randomisatie, met ongeveer 60 OS-gebeurtenissen, de waarschijnlijkheid van het observeren van klinisch relevante activiteit is 66% wanneer de werkelijke HR 0.60 is en de kans op het observeren van klinisch relevante activiteit is 24% wanneer de werkelijke HR 0,80 is. De secundaire eindpunten voor werkzaamheid, objectieve responsratio (ORR), ziektebestrijding snelheid (DCR), progressievrije overleving (PFS), tijd tot respons (TTR), duur van respons (DOR) en disease control rate (DCR) op basis van de onderzoeker beoordeeld op basis van RECIST 1.1 zal worden geanalyseerd. ORR en DCR zullen worden samengevat met bijbehorende 95% betrouwbaarheidsinterval (CI). PFS, TTR, DOR en de Kaplan-Meier-krommen, medianen en 95% betrouwbaarheidsintervallen van de

medianen zullen zijn

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Capmatinib zit in een tablet die via de mond wordt ingenomen. Het is een zogenoemd doelgericht geneesmiddel. Dat betekent dat het gericht is op een bepaald proces dat niet goed werkt in de kankercellen in uw lichaam. Het is mogelijk dat uw longkanker daardoor veroorzaakt wordt.

Spartalizumab is een zogenoemd monoklonaal antilichaam. Dat is een eiwit dat zich hecht aan een bepaald lichaamseiwit, dat PD-1 genoemd wordt. Daardoor kan spartalizumab de werkzaamheid van bepaalde cellen van het afweersysteem van het lichaam vergroten. Hierdoor kan het afweersysteem van het lichaam de tumorcellen mogelijk beter bestrijden. Dit kan de tumorgroei dan weer vertragen. De combinatie van capmatinib en spartalizumab wordt op dit moment getest bij de behandeling een vorm van leverkanker. Er zijn ook redenen om aan te nemen dat deze combinatie een gunstige werking heeft bij patiënten met NSCLC.

Capmatinib en spartalizumab zijn door de Nederlandse overheid nog niet toegelaten (*geregistreerd*) als geneesmiddel. Artsen mogen de middelen dus nog niet voorschrijven aan patiënten met NSCLC of andere ziekten. Voor registratie is onderzoek bij patiënten nodig.

Zoals gezegd is docetaxel de standaardbehandeling voor het soort longkanker dat u heeft. Docetaxel is een vorm van chemotherapie en is een celdodende stof. In het huidige onderzoek willen wij de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie van capmatinib en spartalizumab vergelijken met de effecten van docetaxel. Docetaxel is wel geregistreerd voor de behandeling van gevorderde of uitgezaaide NSCLC. Toediening van docetaxel gebeurt op de manier waarvoor het geregistreerd is. Capmatinib en spartalizumab worden door Novartis gemaakt en docetaxel door een ander bedrijf.

Het onderzoek bestaat uit twee delen. U doet aan een van beide delen mee:

Deel 1: Deel 1 wordt uitgevoerd om te beoordelen wat de gekozen doseringen van capmatinib en spartalizumab voldoende veilig en verdraagbaar zijn. Aan deel 1 doen ongeveer 15 proefpersonen mee.

Deel 2: In deel 2 worden de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie van capmatinib en spartalizumab vergeleken met die van docetaxel. Aan deel 2 doen ongeveer 90 proefpersonen mee.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze prospectieve, multicenter gerandomiseerde fase II studie is om evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van de combinatie van capmatinib en spartalizumab bij proefpersonen met EGFR-gewicht (voor exon 19-deleties en exon 21 L858R substitutiemutaties), ALK-negatieve herrangschikking, geavanceerd

/ metastatisch (stadium IIIB (niet vatbaar voor definitieve chemo-radiotherapie) of IV) NSCLC, ongeacht MET en PD-L1 status De studie zal proefpersonen inschrijven met gevorderde / gemetastaseerde NSCLC die EGFR-wt zijn, ALK-negatief, na uitval van eerder platinadoublet en ikpuntinhibitor toegediend voor de behandeling van de gevorderde stadium ziekte. Onderwerpen moeten zijn docetaxel naïef. Een inloopdeel wordt uitgevoerd om de veiligheid en verdraagbaarheid te bepalen en voorlopige werkzaamheid van de combinatie van capmatinib en spartalizumab Gerandomiseerde deel zal worden uitgevoerd om de totale overleving (OS) van de te beoordelen combinatie van capmatinib en spartalizumab in vergelijking met docetaxel.

Onderzoeksopzet

Dit is een tweedelig prospectief ontworpen, multicenter, open-label, gerandomiseerd fase II-onderzoek om de veiligheid en de werkzaamheid van capmatinib in combinatie te evalueren met spartalizumab bij volwassen personen met EGFR-wildtype en ALK-herrangschikking negatief gevorderd stadium IIIB of IV NSCLC na falen van platinadoublet behandeling met chemotherapie en controlepuntremmers. Deel 1: inloofase: bevestigt de veiligheid en verdraagbaarheid en beoordeelt de werkzaamheid van de combinatie van capmatinib en spartalizumab. Aan deel 1 doen ongeveer 15 proefpersonen mee.

Deel 2: gerandomiseerde fase: evalueert de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie van capmatinib en spartalizumab vergeleken met docetaxel. Aan deel 2 doen ongeveer 90 proefpersonen mee

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met capmatinib en spartalizumab combinatie of docetaxel.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten in deze studie hebben gevorderde niet-kleincellige longkanker en zijn gevorderd na één of twee lijnen van eerder goedgekeurde chemotherapie, radiotherapie en / of immunotherapie. Gezien de klinische en moleculaire kenmerken van hun ziekte hebben ze beperkte therapeutische opties en de gevestigde standaard chemotherapie-regimes voor monotherapie, die voor deze instelling zijn goedgekeurd, hebben een beperkt voordeel. Synergistisch antitumoreffect is preklinisch aangetoond met capmatinib in combinatie met controlepuntremmers in niet-MET-gedreven tumormodellen. Het veiligheidsprofiel

van capmatinib en spartalizumab als monotherapie is goed gekarakteriseerd (zie rubriek 1.1.1 en rubriek 1.1.2). Deze nieuwe combinatie is veilig gebleken bij de dosis 400 mg BID capmatinib en spartalizumab 300 mg Q3W bij HCC-patiënten die in studie [CINC280X2108] werden behandeld (zie rubriek 4.8). Sectie 1.1.3.2). De 24 weken follow-up van deze inloophase is niet alleen bedoeld om een **grondige beoordeling van het veiligheidsprofiel van dit nieuwe schema mogelijk te maken, maar ook om de voorlopige werkzaamheid van deze combinatie te beoordelen voordat meer onderwerpen in het gerandomiseerde deel worden opgenomen.

Passende selectiecriteria en stopregels zijn opgenomen in dit protocol.

Aanbevolen richtlijnen voor profylactische of ondersteunende behandeling voor verwachte toxiciteiten, waaronder het beheer van door onderzoek veroorzaakte bijwerkingen, (bijvoorbeeld infusiereactie, pneumonitis) worden gegeven in rubriek 6.5. Het risico voor proefpersonen in deze studie kan tot een minimum worden beperkt door te voldoen aan de toelatingscriteria en onderzoeksprocedures, en door nauwgezette klinische monitoring. Oncology Clinical Trial Protocol (Version No. 00) Protocolnr. CINC280D2201 Zoals met elk klinisch onderzoek, kunnen er onvoorziene risico's zijn met de combinatie die is onderzocht, wat ernstig zou kunnen zijn. De specifieke risico's voor elke verbinding worden hieronder besproken.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
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)

- *Histologisch bevestigd lokaal gevorderd / gemetastaseerd (stadium IIIB / IV)
per
AJCC / IASLC v.8) NCSCL
- * EGFR wildtype, ALK-herrangschikking negatief, NSCLC
- * Proefpersoon heeft progressie aangetoond na een eerder platinadoublet en één eerdere PD- (L) 1 controlepuntremmer (alleen of in combinatie, de meeste) recent behandelingsregime moet een PD- (L) 1 ijkpuntinhibitor bevatten)
- * Onderwerpen moeten kandidaten zijn voor docetaxel voor één agent
- * Onderwerpen moeten ten minste één kwetsuur hebben die kan worden geëvalueerd door RECIST 1.1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Voorafgaande behandeling met een MET-remmer of HGF-targeting (Hepatocyte growth factor)
behandeling
- * Elke onbehandelde ziekte van het centrale zenuwstelsel (CZS)
- * Gebruik van levende vaccins tegen infectieziekten binnen 12 weken na de start van studie behandeling

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-05-2019
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	no name yet
Generieke naam:	capmatinib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	no name yet
Generieke naam:	spartalizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2019
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2018-001420-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03647488
CCMO	NL67932.091.18