

Een gerandomiseerd, open-label, fase 3-onderzoek in meerdere centra waarin selpercatinib (LOXO-292) wordt vergeleken met de keuze van de arts, cabozantinib of vandetanib, bij patiënten met progressief, gevorderd, kinaseremmernaïef, RET-mutant medullair schildkliercarcinoom (LIBRETTO-531)

Gepubliceerd: 16-03-2020 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire* Vergelijken van TFFS van patiënten met progressief, gevorderd, kinaseremmernaïef, RET-mutant MTC behandeld met LOXO-292 versus cabozantinib of vandetanib. Secundaire* Vergelijken van andere werkzaamheidsuitkomsten, gebaseerd op RECIST 1.1-...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49573

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

J2G-MC-JZJB (LIBRETTO 531)

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Medullair Schildkliercarcinoom; Schildklier Kanker

Aandoening

Oncology - Thyroid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gerandomiseerd, LOXO-292, Medullair schildkliercarcinoom, Selpercatinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* TFFS door BICR

Secundaire uitkomstmaten

* PFS door BICR

* TFFS door onderzoeker

* TFFS door onderzoeker

* ORR door onderzoeker en BICR

* DoR door onderzoeker en BICR

* OS

* PFS2 door onderzoeker

- * Veiligheid volgens CTCAE v5.0 (inclusief, maar niet beperkt tot): incidentie en ernst van TEAE's, SAE's, overlijdens en klinische laboratoriumafwijkingen.
- * FACT-GP5
- * PRO CTCAE
- * RET-mutatiestatus
- * Plasmaconcentraties voorafgaand aan de dosis op dag 8 van cyclus 1 en op dag 1 van cyclus 2 tot en met 6

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Medullair schildkliercarcinoom (MTC - Medullary Thyroid Cancer) is verantwoordelijk voor 1% tot 2% van de schildklierkankers in de Verenigde Staten (SEER 2018). De meeste MTC's zijn sporadisch, en zijn ongeveer 10% erfelijk wegens een kiemlijnactiverende mutatie in het RET-gen. De meeste sporadische MTC's herbergen tevens activerende RET-mutaties. Het klinische verloop van MTC is erg heterogeen en varieert van indolente tumoren die vele jaren onveranderd blijven tot agressieve kankers die worden geassocieerd met een hoge mortaliteit. Hoewel een operatie curatief kan zijn voor de ongeveer 85% van de patiënten die zich aandienen met gelokaliseerde ziekte, ontwikkelt ongeveer 50% ziekterecidief. Gemetastaseerde MTC is ongeneeslijk. Behandeling met de multikinaseremmers (MKI's - MultiKinase Inhibitors) cabozantinib of vandetanib is de standaardbehandeling voor patiënten met symptomatische en/of progressieve gemetastaseerde MTC. De doeltreffendheid van deze MKI's wordt echter uiteindelijk beperkt door een onvolledige RET-remming in tumoren bij patiënten, significante toxiciteit door sterkere remming van andere doelen en een slechte farmacokinetiek (PK - PharmacoKinetics). Als gevolg hiervan ondervinden de meeste patiënten die met deze middelen worden behandeld significante toxiciteiten die dosisonderbrekingen, -reducties (35% tot 79%) en/of staken van de behandeling (12% tot 16%) vereisen (Wells et al. 2012, Elisei et al. 2013).

LOXO-292 is een erg krachtige en specifieke kleinmoleculaire remmer van het RET-kinase, met minimale remming van andere kinase- en niet-kinase-doelen. Een fase 1/2-onderzoek (LIBRETTO-001) werd opgezet om de veiligheid, PK en antitumoractiviteit van

LOXO-292 te beoordelen bij patiënten met RET-gemuteerde solide tumoren. Het fase 1-deel van het onderzoek is voltooid en het fase 2-deel loopt nog. De eerste gegevens van fase 1 zijn onlangs gepresenteerd (Drilon et al. 2018; Oxnard et al. 2018; Wirth et al. 2018). Per 2 april 2018 werden 82 patiënten behandeld met 8 dosisniveaus (20 mg QD tot 240 mg BID). Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's - Treatment-Emergent Adverse Events) waren controleerbaar en omkeerbaar. Een dosis van 160 mg BID is geselecteerd voor fase 2.

Het door de onderzoeker beoordeelde algehele responspercentage (ORR - Overall Response Rate) en de bevestigde ORR (cORR - Confirmed Overall Response Rate) door Responseevaluatiecriteria in solide tumoren (RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 bij patiënten met RET-mutant MTC waren respectievelijk 59% (n = 17/29) en 56% (n = 15/27), met 94% (n = 16/17) van de responsen die nog lopen met een mediane follow-up van 7,6 maanden (8,4 maanden voor patiënten die een respons vertonen).

Gezien het beheersbare toxiciteitsprofiel en het bewijs van duurzame antitumoractiviteit bij patiënten met gevorderd RET-mutant MTC, kan LOXO-292 van nut zijn bij het vertragen van behandelingsfalen en ziekteprogressie en het verbeteren van de overleving bij patiënten met progressief, gevorderd MTC die eerder nog geen cabozantinib of vandetanib hebben ontvangen.

Doel van het onderzoek

Primaire

- * Vergelijken van TFFS van patiënten met progressief, gevorderd, kinaseremmernaïef, RET-mutant MTC behandeld met LOXO-292 versus cabozantinib of vandetanib.

Secundaire

- * Vergelijken van andere werkzaamheidsuitkomsten, gebaseerd op RECIST 1.1-criteria, waargenomen bij patiënten met progressief, gevorderd, kinaseremmernaïef, RET-mutant MTC behandeld met LOXO-292 versus cabozantinib of vandetanib.
- * Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van LOXO-292 in vergelijking met cabozantinib of vandetanib.
- * Vergelijken van de verdraagbaarheid van LOXO-292 in vergelijking met cabozantinib of vandetanib
- * Om de prestaties van plaatselijke RET-laboratoriumtests te beoordelen/evalueren in vergelijking met één centrale test.
- * Ter beoordeling van het farmacokinetisch profiel van selpercatinib onder de patiëntpopulatie.

Onderzoeksofzet

Dit is een wereldwijd, gerandomiseerd (2:1), open-label, fase 3-onderzoek in meerdere centra waarin LOXO-292 (behandelarm A) wordt vergeleken met de keuze

van de arts, cabozantinib of vandetanib, (behandelarm B) bij patiënten met progressief, gevorderd, kinaseremmernaïef, RET-mutant MTC.

Patiënten worden gestratificeerd op basis van:

- RET-mutatie: M918T versus andere
- Geografische regio: Noord-Amerika versus Europa versus Azië
- Beoogde behandeling indien gerandomiseerd naar de controlearm: cabozantinib versus vandetanib

Patiënten met histologisch bevestigd, niet-reseceerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd MTC, die geen eerdere behandeling met een kinaseremmer hebben gekregen, komen in aanmerking. Patiënten moeten radiologisch progressieve ziekte hebben volgens RECIST 1.1 bij de screening in vergelijking met een beeld verkregen in de voorafgaande 14 maanden, alsook een gedocumenteerde RET-mutatie in het tumor- of kiemlijn-DNA. Zowel radiografische progressie als RET-mutatie moeten door de opdrachtgever worden bevestigd voorafgaand aan randomisatie van de patiënt.

Patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om LOXO-292 (behandelarm A) te ontvangen of de keuze van de arts, cabozantinib (behandelarm B1) of vandetanib (behandelarm B2). Patiënten die aan de controlearm zijn toegewezen, kunnen tijdens het onderzoek niet overschakelen van cabozantinib op vandetanib of van vandetanib op cabozantinib. De behandeling gaat door tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of overlijden.

Patiënten gerandomiseerd naar Arm B die de behandeling staken en radiografische ziekteprogressie hebben die wordt bevestigd door een blinde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR) kunnen in aanmerking komen voor een overstap (crossover) naar LOXO-292, als ze voldoen aan de geschiktheidscriteria voor een overstap (zie rubriek 5.2.1).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Arm A: Interventie LOXO-292, tweemaal daags Arm B1: Interventie Cabozantinib, eenmaal daags Arm B2: Interventie Vandetanib, eenmaal daags De cycluslengte is 28 dagen voor alle behandelarmen.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens de studie bezoekt u ongeveer 4 keer per maand het ziekenhuis, de frequentie van studiebezoeken kan hoger zijn dan bezoeken die uw arts als routine-oefening vereist voor het verzorgen van uw ziekte, maar dit is vereist voor deelname aan de studie. Een bezoek duurt ongeveer 1 uur tijdens de behandelingsperiode. De vervolgbezoeken duren 30 minute tot een uur.

Venapunctie: Ja

Biopsie: mogelijk

Zie voor meer informatie sectie E6 en sectie J in dit formulier, of het

protocol.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Island House, Eastgate Business Park, Little Island na
Cork Co.
NL

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Island House, Eastgate Business Park, Little Island na
Cork Co.
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Deelnemers moeten van aanvaardbare leeftijd zijn om geïnformeerde toestemming te verlenen, conform de lokale regelgeving, en moeten minimaal 18

jaar oud zijn (patiënten vanaf 12 jaar mogen deelnemen indien dit wordt toegestaan door lokale regelgevende instanties en de institutionele beoordelingsraad).

2. Patiënten met histologisch bevestigde, inoperabele, plaatselijk vergevorderde en/of metastatische medullaire schildklierkanker (MTC) en die geen eerdere behandeling hebben ondergaan met kinaseremmers voor vergevorderde/metastatische ziekten. Voorafgaande systemische of stralingstherapie in de adjuvante omgeving kan worden toegestaan, indien besproken met en goedgekeurd door de klinische onderzoeksarts/onderzoekswetenschappers van Lilly.

3. Een patiënt met radiografisch progressieve, meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 (Eisenhauer et al. 2009) tijdens de screening in vergelijking met een eerder genomen foto in de afgelopen 14 maanden, zoals beoordeeld door de BICR.

4. Een patiënt met een verandering van het RET-gen, geconstateerd in een tumor, kiembaan-DNA of bloedmonster, zoals gedefinieerd in bijlage 6 van het protocol. Het resultaat van de RET-verandering moet zijn gegenereerd door een laboratorium met een CLIA-, ISO/EIC-, CAP- of vergelijkbare certificering. Er moet contact worden opgenomen met Lilly indien testresultaten zijn verkregen door laboratoria waar dergelijke certificeringen niet duidelijk worden kunnen worden aangetoond, zodat het in aanmerking komen van de patiënt kan worden vastgesteld. Er moet in alle gevallen een geredigeerd rapport van de moleculaire pathologie of overige rapporten, waarin een analyse van veranderingen van de tumor en/of kiembaan-RET (en overige) staan vermeld, worden ingediend bij Lilly of de door Lilly aangewezen persoon tijdens of voorafgaand aan de bepaling van de geschiktheid.

4. a. Verplicht aanleveren van een niet-besmet, gearcheveerd tumorweefselmonster dat groot genoeg is voor retrospectieve centrale analyse van de RET-mutatiestatus (ter bevestiging). Raadpleeg paragraaf 8.8.1 voor details.

b. Deelnemers moeten beschikken over een groot genoeg, niet-besmet, gearcheveerd tumorweefselmonster (zoals gedefinieerd in paragraaf 8.8.1.) voor retrospectieve centrale bevestiging van het RET-resultaat.

5. Een prestatiestatusscore (Oken et al. 1982) van de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) tussen 0 en 2 moet worden gedeeld.

6. De patiënt moet capsules kunnen inslikken en kunnen voldoen aan de behandeling, laboratoriumcontroles en de vereiste kliniekbezoeken gedurende deelname aan het onderzoek.

7. Patiënten moeten eerdere behandelingen hebben stopgezet, zoals aangegeven in het protocol, en volledig zijn hersteld. Vraag om advies bij de onderzoeksarts/onderzoekswetenschappers van Lilly voor de gepaste duur voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel indien de toegepaste behandeling niet hieronder staat vermeld.

8. De patiënten moeten een adequate orgaanfunctie hebben, zoals gedefinieerd in het protocol.

9. Patiënten moeten een normaal kalium-, calcium- en magnesium-bloedgehalte hebben (ze mogen hiervoor supplementen ontvangen).

10. Mannen met een vruchtbare partner en vruchtbare vrouwen moeten instemmen

met een zeer effectieve anticonceptiemethode (bijvoorbeeld een intra-uterien hulpmiddel, anticonceptiepillen of een barrièremethode) tijdens de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel en gedurende 6 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Indien een condoom wordt gebruikt als barrièremethode, moet er ook een zaaddodend middel worden gebruikt voor tweevoudige bescherming. Zie bijlage 3 van het protocol.

Opmerking: Tenzij dit niet is toegestaan door de lokale wetgeving moeten vruchtbare vrouwen die niet seksueel actief zijn (volledige onthouding als gewenste en gebruikelijke levensstijl) of die een relatie hebben met een partner van hetzelfde geslacht (als onderdeel van de gewenste en gebruikelijke levensstijl) akkoord gaan met seksuele onthouding of het behouden van de relatie met een partner van hetzelfde geslacht zonder seksuele omgang met mannen, tenzij zij ermee instemmen om een anticonceptiemiddel te gebruiken waarvan bekend is dat het zeer effectief is.

Periodieke onthouding (zoals de kalendermethode, ovulatiemethode, symptothermische methode of post-ovulatiemethode), verklaring van onthouding tijdens de looptijd van het onderzoek en coïtus interruptus zijn geen acceptabele anticonceptiemethoden.

11. Vruchtbare vrouwen moeten een negatieve zwangerschapstest (op basis van serum of urine, conform de lokale regelgeving) hebben gedocumenteerd binnen 24 uur vóór de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel.

12. De patiënt moet in staat zijn om geïnformeerde toestemming/instemming te geven, zoals beschreven in bijlage 1 van het protocol. Hiertoe behoort voldoen aan de vereisten en beperkingen die in het formulier voor geïnformeerde toestemming en dit protocol staan vermeld.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

13. Een aanvullende, gevalideerde oncogene driver in medullaire schildklierkanker waarvan bekend is dat deze weerstand biedt tegen de behandeling met LOXO-292. Voorbeelden hiervan zijn onder andere RAS-genmutaties en ALK-genfusies.

14. Symptomatische CNS-metastasen, leptomeningeale carcinomatose of onbehandelde compressie van het ruggenmerg. Patiënten komen in aanmerking indien zij neurologisch stabiel zijn en de steroïdedosis niet is toegenomen gedurende 14 dagen voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling en er geen CNS-ingreep of -bestraling is uitgevoerd gedurende de voorgaande 28 dagen, of 14 dagen indien het stereotactische radiochirurgie (SRS) betreft.

15. Klinisch significante actieve cardiovasculaire aandoening of historie van myocardinfarct binnen 6 maanden voorafgaand van de geplande start van de onderzoeksbehandeling of prolongatie van het QT-interval, gecorrigeerd voor de hartslag met behulp van Fridericia's formule (QTcF) > 470 msec op meer dan één ecg tijdens screening. Correctie van vermoede, door geneesmiddelen veroorzaakte QTcF-prolongatie kan op inzicht van de onderzoeker geprobeerd worden, indien

het klinisch veilig is om dit te doen. Patiënten die op het punt staan vandetanib te ontvangen en gerandomiseerd zijn in de controlegroep, komen niet in aanmerking indien QTcF > 450msec is.

a. Opmerking: Patiënten met geïmplanteerde pacemakers kunnen deelnemen aan het onderzoek zonder dat ze aan de QTc-criteria hoeven te voldoen, vanwege niet-evalueerbare metingen.

16. Actieve, ongecontroleerde systematische bacteriële, virale of schimmelinfectie of ernstige tussentijds optredende ziekte, zoals hypertensie of diabetes, ondanks optimale behandeling; een klinische diagnose of symptomen van interstitiële longziekte; of andere ernstige medische aandoeningen waardoor volgens het beoordelingsvermogen van de onderzoeker deelname van deze patiënt aan dit onderzoek niet veilig is (screening op chronische aandoeningen is niet vereist).

17. Klinisch significante, actief malabsorptiesyndroom of een andere aandoening die gastro-intestinale absorptie van het onderzoeksgeneesmiddel waarschijnlijk zal beïnvloeden.

18. Ongecontroleerde symptomatische hyperthyreoïdie of hypothyreoïdie.

19. Ongecontroleerde symptomatische hypercalcemie of hypocalcemie.

20. Actieve bloeding of een significant risico op een bloeding.

21. Een andere maligniteit, tenzij het niet-melanome huidkanker, carcinoom in-situ van de cervix of een maligniteit die ≥ 2 jaar eerder is geconstateerd en niet momenteel actief is, betreft. Patiënten die adjuvante hormoontherapie ontvangen voor niet-actieve borst- of prostaatkanker komen in aanmerking.

Deelnemers met een MEN2-geassocieerde feochromocytoom komen in aanmerking indien de feochromocytoom gedocumenteerd is als stabiel (volgens de onderzoeker) of weggesneden is (en indien de patiënt is volledig hersteld van deze ingreep).

22. Voorafgaande behandeling met (een) kinaseremmer(s).

23. Patiënten die gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers of -opwekkers (zie bijlage 7 van het protocol) vereisen.

24. Patiënten die behandeling met protonpompremmer(s) (PPI's) vereisen.

25. Patiënten die gelijktijdig medicijnen innemen waarvan bekend is dat ze QTc-prolongatie veroorzaken (zie bijlage 7 van het protocol voor voorbeelden).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cabozantinib
Generieke naam:	-
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Selpercatinib
Generieke naam:	LOXO-292
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vandetanib
Generieke naam:	-
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Afgewezen	
Datum:	22-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2019-001978-28-NL
CCMO	NL71643.031.19