

DS-1062a versus docetaxel bij eerder behandelde gevorderde of metastatische niet-kleincellige longkanker met of zonder genomische alteraties

Gepubliceerd: 11-02-2021 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509865-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Vergelijken van de werkzaamheid van DS-1062a met die van docetaxel, zoals gemeten via PFS en OS, voor patiënten met NSCLC met of...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52040

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TROPION-LUNG01

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

Niet-kleincellige longkanker, NSCLCL

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Daiichi Pharmaceutical

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DS-1062a, Fase 3, Longkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PFS beoordeeld door BIRC: wordt gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de eerste radiografisch bevestigde ziekteprogressie of overlijden door alle oorzaken, afhankelijk van wat het eerst aan de orde is.

OS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot overlijden door alle oorzaken.

Secundaire uitkomstmaten

- PFS beoordeeld door de onderzoeker
- ORR
- DoR
- TTR
- DCR
- EORTC-QLQLC13 (behalve vraag 36 en 37)
- TEAE's en andere veiligheidsparameters tijdens het onderzoek
- PK
- Immunogeniteit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker is de meest voorkomende kanker en de belangrijkste oorzaak van aan kanker gerelateerde sterfte wereldwijd, met naar schatting 2,1 miljoen nieuwe gevallen van longkanker in 2018 (11,6% van alle nieuwe gevallen) en 1,8 miljoen sterfgevallen (18,4% van alle sterfgevallen door kanker) wereldwijd gebaseerd op GLOBOCAN-gegevens. De vorderingen bij de vroege opsporing van longkanker zijn traag en meer dan de helft van de longkankers wordt nog in een vergevorderd stadium gediagnosticeerd. Slechts 18,6% van alle patiënten met longkanker leeft 5 jaar of langer na de diagnose. Niet-kleincellige longkanker (NSCLC) is goed voor 80% tot 85% van alle longkankers.

De introductie van gerichte therapieën en checkpoint-remmers in de afgelopen jaren heeft het behandellandschap verbeterd en patiënten met gemetastaseerd NSCLC overleven nu langer. Bij NSCLC zijn een aantal genomische veranderingen vastgesteld die een invloed hebben op de therapieselectie en moleculaire testen maken deel uit van de standaardzorg bij de evaluatie van NSCLC. Deze omvatten epidermale groeifactorreceptor (EGFR) -genmutaties, anaplastische lymfoomkinase (ALK) genherrangschikkingen, ROS proto-oncogen 1 (ROS1) herrangschikkingen, neurotrofische tyrosinereceptorkinase (NTRK) genfusies en proto-oncogen B-raf (BRAF) puntmutaties.

De expressie van geprogrammeerde celdoodligand 1 (PD-L1) wordt vaak beoordeeld om patiënten te selecteren voor immuuncontrolepuntremmers. Voor patiënten met gemetastaseerd NSCLC, negatieve testresultaten voor EGFR en ALK, en PD-L1-spiegels van 50% of meer (ongeveer 27% van de patiënten), bevelen de richtlijnen van het National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de immuuncontrolepuntremmer pembrolizumab als monotherapie aan in eerstelijns therapie. De aanbevolen eerstelijns optie voor patiënten met gemetastaseerd NSCLC, negatieve of onbekende testresultaten voor EGFR en ALK, en PD-L1-expressieniveaus van 1% tot 49% (ongeveer 32% van de patiënten) hangt af van de achtergrondhistologie: voor patiënten met niet-plaveiselcel NSCLC, is de standaardbehandeling een combinatiebehandeling van pembrolizumab plus carboplatine / cisplatine plus pemetrexed op basis van de resultaten van het KEYNOTE-189-onderzoek. Voor patiënten met plaveiselcel-NSCLC is de standaardzorg een combinatieregime van pembrolizumab plus carboplatine plus paclitaxel (of nab paclitaxel) op basis van de resultaten van het KEYNOTE-407-onderzoek. Voor patiënten met minder dan 1% expressie van PD-L1 omvat eerstelijnsbehandeling gewoonlijk platina-gebaseerde chemotherapie met of zonder immunotherapie.

Onder patiënten die recidiveerden of progressie maakten na eerstelijns platina-bevattende doublet-therapie, toonden de Checkmate-017- en -057-onderzoeken een superieure OS van nivolumab aan ten opzichte van

docetaxel-monotherapie bij patiënten met respectievelijk plaveiselcel en niet-plaveiselcel-NSCLC. Met name de mediane progressievrije overleving (PFS) van de docetaxel-controle-armen was respectievelijk 2,8 maanden en 4,2 maanden, en de mediane OS was respectievelijk 6,0 maanden en 9,4 maanden.

Als resultaat van deze en vergelijkbare onderzoeken krijgen patiënten met NSCLC over het algemeen platina-doubletten en immuuncontrolepuntremmers, hetzij in combinatie of in volgorde, als de eerste 1 of 2 therapielijnen. Geen van deze therapieën wordt echter als curatief beschouwd, en zodra patiënten na hen progressie hebben geboekt, zijn de therapeutische opties over het algemeen beperkt tot cytotoxische middelen die als monotherapie worden ingezet, en de mediane overlevingstijden zijn minder dan 1 jaar. In de multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde fase 3-studie (REVEL) van docetaxel plus ramucirumab of placebo als tweedelijsbehandeling voor patiënten met stadium IV NSCLC na op platina gebaseerde therapie, was de mediane OS voor patiënten behandeld met ramucirumab plus docetaxel versus die behandeld met placebo plus docetaxel respectievelijk 10,5 maanden versus 9,1 maanden, en de mediane PFS was respectievelijk 4,5 maanden versus 3,0 maanden. De toevoeging van ramucirumab aan docetaxel voegt echter significante toxiciteiten toe en de relevantie van de resultaten voor een populatie waarbij eerdere immuuncontrolepuntremmers gefaald hebben, blijft onduidelijk. Als zodanig blijft het wereldwijde gebruik van ramucirumab met docetaxel beperkt, ondanks brede wettelijke goedkeuring.

Monotherapie met docetaxel blijft misschien wel de meest gebruikte behandeling voor patiënten bij wie NSCLC is gevorderd na platina-gebaseerde chemotherapie en immuuncontrolepuntremmers, in overeenstemming met de NCCN-richtlijnen. De Checkmate 017-, Checkmate 057- en REVEL-onderzoeken suggereren dat deze patiënten een mediane PFS hebben van 3 maanden tot 4 maanden en een mediane overleving van 6 maanden tot 9 maanden. Daarom blijft er een aanzienlijke on vervulde behoefte bestaan bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd NSCLC.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509865-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Vergelijken van de werkzaamheid van DS-1062a met die van docetaxel, zoals gemeten via PFS en OS, voor patiënten met NSCLC met of zonder actioneerbare genomische alteraties

Onderzoeksoptzet

Dit is een wereldwijd, multicenter, gerandomiseerd, actief-gecontroleerd, open-label fase 3-onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geschikte patiënten worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar DS-1062a 6,0 mg/kg of de controlebehandeling, docetaxel 75 mg/m². Randomisatie wordt gestratificeerd op basis van histologie (plaveiselcelig versus niet-plaveiselcelig), of de meest direct voorafgaande behandeling anti-PD-1-/anti-PD-L1-immunotherapie omvatte (ja versus nee) en geografische regio (VS/Japan/West-Europa versus rest van de wereld [ROW]). Overstappen tussen onderzoeksbehandelingsarmen is niet toegestaan.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoek omvat een screeningsfase, een behandelingsfase en een opvolgingsfase. De meeste bezoeken duren ongeveer 2 tot 4 uur, maar sommige bezoeken duren tussen 5 en 7 uur.

De patiënt zal voor, tijdens en na zijn / haar behandeling verschillende onderzoeken, tests en / of procedures moeten ondergaan.

Zie de proceduretabel in de ICF en tabel 1.1 en 1.2 in sectie 1 van het protocol voor meer informatie.

Daarnaast worden er vragen gesteld over de medische geschiedenis, demografische gegevens en vragen over geschiktheid.

Patiënten worden ook getest op hiv en hepatitis. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd worden getest op zwangerschap.

Tumor specimen moeten worden verstrekt (hetzij van huidige monsters, hetzij via een biopsie).

Inschrijving voor het onderzoek is gepland gedurende ongeveer 14 maanden, met behandeling en follow-up (28-daagse veiligheidsopvolging en langdurige overlevingsopvolging) naar verwachting gedurende ongeveer 24 maanden nadat de laatste patiënt is ingeschreven. Het onderzoek gaat door totdat de algehele EOS is bereikt. De verwachte totale duur van het onderzoek is ongeveer 38 maanden.

De primaire voltooiingsdatum is de datum waarop alle patiënten minimaal 9 maanden opvolging hebben gehad na de start van de onderzoeksbehandeling of met het onderzoek zijn gestopt, afhankelijk van wat het eerst aan de orde is.

Mogelijke bijwerkingen die al bekend zijn, worden beschreven in de Investigator*s Brochure en het toestemmingsformulier voor de patiënt.

Contactpersonen

Publiek

Daiichi Pharmaceutical

Mt. Airy Road 211
Basking Ridge NJ 07920
US

Wetenschappelijk

Daiichi Pharmaceutical

Mt. Airy Road 211
Basking Ridge NJ 07920
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Heeft de mogelijkheid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven door de ICF te ondertekenen en te dateren voorafgaand aan de start van studiespecifieke kwalificatieprocedures
2. Volwassenen ≥ 18 jaar
3. Heeft een levensverwachting ≥ 3 maanden op basis van de mening van de onderzoeker en heeft pathologisch gedocumenteerd NSCLC (zie verdere details in het protocol)
4. Patiënt heeft pathologisch gedocumenteerde NSCLC in stadium IIIB, IIIC of stadium IV met of zonder AGA
(opmerking: NSCLC-patiënten met AGA zijn geschikt volgens protocolversie 4.0) op het moment van randomisatie (op basis van de American Joint Committee on Cancer, Eighth Edition) en voldoet aan de volgende criteria voor NSCLC:

a. Patiënten zonder AGA:

- Patiënten moeten gedocumenteerde negatieve testresultaten voor EGFR en ALK-gerelateerde genomische alteraties hebben. Als voor EGFR en ALK geen testresultaten beschikbaar zijn, moeten patiënten lokaal op deze genomische alteraties worden getest.
- Patiënten hebben voor zover bekend geen genomische alteraties in ROS1, NTRK, BRAF, MET exon 14 skipping of RET.
- Patiënten met bekende KRAS-mutaties (testen tijdens de screening is niet verplicht) afwezigheid van genomische *driver*-alteraties geschikt en moeten voldoen aan de voorwaarden m.b.t. voorafgaande behandeling voor patiënten zonder actioneerbare genomische alteraties zoals hieronder beschreven. Deze patiënten moeten worden gestratificeerd als NSCLC zonder AGA op het moment van randomisatie

b. Patiënten met AGA:

- Patiënten moeten een of meer gedocumenteerde actioneerbare genomische alteraties hebben: EGFR, ALK, ROS1, NTRK, BRAF, MET exon 14 skipping of RET.

5. Patiënten met radiografische ziekteprogressie tijdens of na ontvangst van het meest recente

behandelingsregime voor gevorderd of gemetastaseerd NSCLC

6. Patiënten moeten aan de volgende voorwaarden m.b.t. voorafgaande behandeling voldoen:

Patiënten zonder AGA moeten voldoen aan EEN van de volgende vereisten voor eerdere therapie voor gevorderd of gemetastaseerd NSCLC:

a. Kreeg platina-gebaseerde chemotherapie in combinatie met α -PD-1 / α -PD-L1 monoklonaal antilichaam als enige eerdere therapielijn

OF

b. Kreeg op platina gebaseerde chemotherapie en α -PD-1 / α -PD-L1 monoklonaal antilichaam (in willekeurige volgorde) achtereenvolgens als de enige twee prioriteiten van de therapie

Patiënten met AGA moeten aan de volgende voorwaarden voor gevorderde of metastatische NSCLC voldoen:

a. Patiënten die zijn behandeld met 1 of 2 voorafgaande behandelingslijnen van toepasselijke gerichte therapie die lokaal goedgekeurd is voor de genomische alteratie van de patiënt op het moment van de screening; OF een of meer van de middelen zoals vermeld in het studieprotocol

b. Patiënten die op platina gebaseerde chemotherapie hebben gekregen als enige voorafgaande behandelingslijn van cytotoxische therapie

c. Mogen maximaal één α -PD-1/ α -PD-L1 monoklonaal antilichaam hebben gekregen, alleen dan wel in combinatie met een cytotoxisch middel.

7. Moet vóór behandeling een verplichte tumorbiopsieprocedure ondergaan.

OF

Indien beschikbaar kan een tumorbiopsie dat recent (binnen 3 maanden vóór screening) na voltooiing van het meest recente behandelingsregime tegen kanker is afgenomen en dat minimaal 10 coupes van 4 micrometer heeft of een weefselblok gelijkwaardig aan 10 coupes van 4 micrometer het tijdens de screening afgenomen verplichte biopsie vóór behandeling vervangen.

Opmerking: Resultaten van de TROP2-tests van het vóór behandeling afgenomen

tumorbiopsen zullen niet worden gebruikt om geschiktheid voor het onderzoek te bepalen.

8. Inclusiecriteria verwijderd

9. Heeft een Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) van 0 of 1 bij screening

10. Heeft binnen 7 dagen vóór randomisatie, voldoende beenmergfunctie zoals beschreven in het studieprotocol

11. Heeft binnen 7 dagen randomisatie, voldoende leverfunctie zoals beschreven in het studieprotocol

12. Heeft binnen 7 dagen vóór randomisatie, voldoende nierfunctie, inclusief milde of matige nierfunctie, zoals beschreven in het studieprotocol

13. Heeft een linkerventriek ejectiefraction (LVEF) $\geq 50\%$ door een ECHO- of MUGA-scan binnen 28 dagen randomisatie

14. Heeft een adequate bloedstollingsfunctie gedefinieerd als internationale genormaliseerde verhouding / protrombinetijd en hetzij partiële tromboplastine of geactiveerde partiële tromboplastinetijd $\leq 1,5 \times \text{ULN}$

15. Heeft een adequate uitwasperiode voor de behandeling vóór randomisatie, zoals gedefinieerd in het studieprotocol

Zie protocol sectie 5.1 voor de volledige lijst met inclusiecriteria

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft een combinatie van kleincellige longkanker en NSCLC-histologie

2. Heeft compressie van het ruggenmerg of klinisch actieve metastasen van het centrale zenuwstelsel (CZS), gedefinieerd als onbehandeld en symptomatisch, of vereist therapie met corticosteroïden of anticonvulsiva om de bijbehorende symptomen te beheersen. Proefpersonen met klinisch inactieve hersenmetastasen kunnen in het onderzoek worden opgenomen. Zie aanvullende details in het protocol

3. Heeft leptomeningeale carcinomatose of metastase

4. Eerder behandeld met:

a. Een middel, inclusief antilichaam-geneesmiddelconjugaat (ADC), dat een chemotherapeutisch middel bevat dat zich richt op topo-isomerase I.

b. TROP2-gerichte therapie

c. Docetaxel

5. Eerder was behandeld met op platina gebaseerde chemotherapie en eerdere immunotherapie voor stadium II NSCLC-ziekte (bijv. In de neo-adjuvante of adjuvante setting) zonder vervolgens te voldoen aan de eerdere therapievereisten voor stadium III of gemetastaseerde NSCLC-ziekte zoals beschreven in inclusiecriterium 6

6. Heeft NSCLC-ziekte die alleen in aanmerking komt voor definitieve lokale therapie

7. Heeft ongecontroleerde of significante cardiovasculaire ziekte zoals in detail beschreven in het protocol

8. Heeft een voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) ILD / pneumonitis waarvoor steroïden nodig zijn, heeft actuele ILD / pneumonitis, of waar verdenking op ILD / pneumonitis niet kan worden uitgesloten door beeldvorming bij Screening
9. Klinisch ernstige longcompromis als gevolg van bijkomende longziekten, inclusief, maar niet beperkt tot, een onderliggende longaandoening, of elk auto-immuun-, bindweefsel of ontstekingsaandoeningen met pulmonale betrokkenheid, of eerdere pneumonectomie
10. Heeft aanzienlijke vochtretentie in de derde ruimte (bijvoorbeeld ascites of pleurale effusie) en is niet vatbaar voor vereiste herhaalde drainage
11. Klinisch significante hoornvliesziekte
12. Ongecontroleerde infectie waarvoor IV-antibiotica, antivirale middelen of antischimmelmiddelen nodig zijn; vermoedelijke infecties (bijv. prodromale symptomen); of het onvermogen om infecties uit te sluiten
13. Heeft een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) gekend die niet goed onder controle is
14. Heeft een actieve of ongecontroleerde hepatitis B- en/of hepatitis C-infectie, positief is voor het hepatitis B- of C-virus op basis van de evaluatie van de resultaten van: testen op hepatitis B (hepatitis B-oppervlakteantigeen [HBsAg], anti-hepatitis B-oppervlakte-antilichaam [anti-HBs], anti-hepatitis B-kernantilichaam [anti-HBc], of hepatitis B-virus [HBV] DNA), en/of hepatitis C-infectie (volgens: hepatitis C-virus [HCV] RNA) binnen 28 dagen na randomisatie. Zie sectie 5.2 van het protocol voor details.
15. Heeft een voorgeschiedenis van maligniteit anders dan NSCLC, met uitzondering van a) adequaat gereseceerde niet-melanome huidkanker, b) curatief behandelde in-situ-ziekte of c) andere curatief behandelde solide tumoren, zonder aanwijzingen voor ziekte gedurende ≥ 3 jaar.
16. Bijkomende medische aandoening die volgens de onderzoeker het risico op toxiciteit zou verhogen
17. Toxiciteiten van eerdere antikankertherapie, gedefinieerd als toxiciteiten (anders dan alopecia) die nog niet zijn verbeterd tot NCI-CTCAE versie 5.0 Graad ≤ 1 of baseline
18. Heeft een voorgeschiedenis van ernstige overgevoelighedsreacties op de geneesmiddelsubstanties of inactieve ingrediënten (inclusief maar niet beperkt tot polysorbaat 80) van DS-1062a of docetaxel
19. Geschiedenis van ernstige overgevoelighedsreacties op andere monoklonale antilichamen
20. Is zwanger, geeft borstvoeding of wil zwanger worden

Zie protocol sectie 5.2 voor de volledige lijst met exclusie-criteria

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	25-10-2021
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	DS-1062a
Generieke naam:	DS-1062a

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	08-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-09-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-02-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-03-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	CTIS2023-509865-19-00
EudraCT	EUCTR2020-004643-80-NL
Ander register	IND 136626
CCMO	NL76044.056.21