

Fase III gerandomiseerd gecontroleerd open-label multicenter wereldwijd onderzoek met capmatinib in vergelijking met standaardchemotherapie met docetaxel bij voorbehandelde patiënten met EGFR-wild-type en ALK-negatieve lokaal gevorderde of uitgezaaide (stadium IIIB/C of IV) NSCLC met een MET exon 14 skipping mutatie (MET*ex14)

Gepubliceerd: 21-07-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

In dit onderzoek willen wij uitzoeken of het nieuwe middel capmatinib werkzaam is (d.w.z. de groei van kankercellen beter remt) dan de veel toegepaste chemotherapie met docetaxel. Daarnaast wordt beoordeeld of een behandeling met capmatinib...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52922

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CINC280A2301 - capmatinib in EGFR-wild, ALK-neg, MET exon14skip NSCLC

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

niet-kleincellige longkanker met een C-MET mutatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V. (sponsor van dit onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Capmatinib, docetaxel, INC280, MET, NSCLC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

In deze studie wordt de werkzaamheid van capmatinib versus docetaxel vergeleken middels progressievrije overleving gedefinieerd door RECIST1.1, zoals beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke reviewcommissie (BIRC).

Secundaire uitkomstmaten

* De anti-tumoractiviteit van capmatinib versus docetaxel wordt beoordeeld op basis van de responsduur (duration of response(DOR)), tijd tot respons (time to response(TTR)) en ziekte beheersing percentage (disease control rate(DCR)), allemaal berekend volgens RECIST 1.1, zowel door BIRC als onderzoeker . Ook wordt naar het percentage dat op de behandeling reageert (overall response rate(ORR)) en de progressie vrije overleving volgens RECIST 1.1 gekeken zoals berekend door de onderzoeker.

* De algehele overleving (overall survival(OS)) wordt geëvalueerd bij

deelnemers die werden behandeld met capmatinib versus docetaxel

- * Het veiligheidsprofiel van capmatinib versus docetaxel wordt geëvalueerd op basis van de bijwerkingen, verandering in vitale functies, laboratoriumresultaten en ECG.
- * De farmacokinetiek van capmatinib karakteriseren in deze onderzoekspopulatie.
- * Het effect van capmatinib versus docetaxel op door patiënten gerapporteerde vragenlijsten te evalueren door veranderingen van baseline in European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) vragenlijsten QLQ-LC13, QLQ-C30, EuroQoL-5 Dimension-5 Level/EQ-5D- 5L en tijd tot verslechtering van symptomen voor pijn op de borst, hoesten en kortademigheid in de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-LC13 en globale gezondheidsstatus/KvL volgens QLQ-C30 vragenlijst.
- * De intracraniële antitumoractiviteit van capmatinib versus docetaxel wordt beoordeeld bij deelnemers met laesies in het centraal zenuwstelsel (CZS) bij aanvang van de studie, middels BIRC beoordeelde Algehele intracraniële respons (Overall intracranial response rate (OIRR)), duur van intracraniële respons (duration of intracranial response (DOIR)), tijd tot intracraniële respons (time to intracranial response (TTIR)), intracraniële ziektebestrijding (intracranial disease control rate (IDCR)) volgens RANO-BM-criteria.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker vertegenwoordigt 11,6% van alle nieuwe kankers en 85% van deze longkankers wordt gedefinieerd als niet-kleincellige longkankers (NSCLC). Het

ontcijferen van de oncogenese van longkanker heeft verschillende oncogene aandrijvingen aan het licht gebracht, met mutaties in EGFR & ALK-herschikkingen als de meest voorkomende. Er zijn verschillende therapeutische strategieën ontwikkeld om de signaalroutes van deze oncogene drivers te remmen.

MET is een receptor tyrosine kinase dat betrokken is bij embryogenese, organogenese en herstel van weefselschade. Ontregeling van MET is oncogeen, bevordert cel onthechting en metastase, epitheliale-mesenchymale transitie, invasie, angiogenese, proliferatie en overleving. MET-ontregeling wordt beschouwd als een slechte prognostische factor.

Capmatinib (INC280) is een klein adenosinetrifosfaat (ATP) -competitieve, oraal biologisch beschikbare, zeer krachtige en selectieve omkeerbare remmer van de MET-receptor tyrosine kinase. Klinische gegevens tonen aan dat capmatinib-monotherapie anti-tumoractiviteit heeft in wild-type EGFR-NSCLC met MET-mutatie en veiligheidsgegevens tonen aan dat capmatinib goed wordt verdragen door de doelgroep bij de aanbevolen fase II-dosis van 400 mg tweemaal daags. (tablet).

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek willen wij uitzoeken of het nieuwe middel capmatinib werkzamer is (d.w.z. de groei van kankercellen beter remt) dan de veel toegepaste chemotherapie met docetaxel. Daarnaast wordt beoordeeld of een behandeling met capmatinib voldoende veilig is. De effecten van capmatinib en docetaxel worden met elkaar vergeleken.

Het onderzoek wordt verricht bij patiënten met lokaal gevorderde of uitgezaaide NSCLC met een mutatie van het MET-gen in het zogenoemde exon 14. Exon 14 is een bepaald deel van het gen. Deze patiënten mogen geen mutaties hebben van andere genen (EGFR-gen en ALK-gen) en moeten al eerder behandeld zijn voor hun NSCLC. Er wordt ook beoordeeld hoeveel capmatinib in het bloed terecht komt en hoe lang het in het bloed aanwezig blijft (we noemen dit farmacokinetisch onderzoek).

Er wordt ook onderzoek gedaan naar biomarkers. Biomarkers zijn lichaamsstoffen, meestal eiwitten of genen, die iets zeggen over de voortgang van de ziekte en de invloed daarop van de onderzoeksbehandeling

Onderzoekopzet

Dit is een multicenter, open-label, gerandomiseerde, actief gecontroleerde, wereldwijde fase III-studie. De studie zal wereldwijd ongeveer 90 deelnemers randomiseren. Deelnemers die in aanmerking komen voor de studie, worden gerandomiseerd in een verhouding van 2: 1 naar een van de twee behandelingsgroepen: capmatinib (onderzoekstherapie) of docetaxel. De randomisatie zal worden gestratificeerd naar eerdere lijnen van systemische therapie die patiënten al hebben ontvangen voor gevorderde/gemetastaseerde ziekte (één lijn versus twee lijnen).

Deelnemers die gerandomiseerd zijn voor behandeling met docetaxel, komen in

aanmerking voor cross-over voor behandeling met capmatinib wanneer RECIST 1.1 gedefinieerde progressieve ziekte (PD) is bevestigd door de geblindeerde onafhankelijke review commissie (BIRC), en nadat ze aan de toelatingscriteria voldoen.

Voor alle deelnemers kan de respectievelijke behandeling (ofwel met capmatinib of docetaxel) worden voortgezet na de initiële ziekteprogressie volgens RECIST 1.1 (zoals beoordeeld door de onderzoeker en bevestigd door BIRC) als er, naar het oordeel van de onderzoeker, aanwijzingen zijn voor klinisch voordeel en de deelnemer wil de studiebehandeling voortzetten.

Na stopzetting van de behandeling worden alle deelnemers gevolgd voor veiligheidsevaluaties en wordt de status van de deelnemer elke 12 weken verzameld als onderdeel van de overlevingsopvolging.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met INC280 (Capmatinib).

Inschatting van belasting en risico

Risico's zijn mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie en van onderzoekstesten. Niet alle bijwerkingen van de onderzoeksgeneesmiddelen zijn op dit moment bekend.

Deelname aan het onderzoek betekent ook dat patiënten extra tijd kwijt zijn, patiënten extra testen moeten ondergaan en dat patiënten afspraken heeft waaraan die zich aan moet houden.

Mogelijke bijwerkingen van capmatinib

* Zeer gebruikelijke bijwerkingen (bij minstens 1 op de 10 personen): (abnormale lichamelijke) vermoeidheid en/of gebrek aan energie, rugpijn, pijn op de borst (die niets met het hart te maken had), verstopping, hoesten, minder eiwit (albumine) in het bloed, minder eetlust, diarree, koorts, misselijkheid, verhoogde nierwaarden in het bloed (mogelijk tekenen van verminderde nierwerking), verhoogde leverwaarden in het bloed (mogelijke tekenen van verminderde leverwerking), kortademigheid, vasthouden van vocht (zwellen van de armen en benen), braken, en gewichtsverlies.

* Gebruikelijke bijwerkingen (bij 1 op de 10 tot 100 personen): plotseling afname van de nierfunctie (plotselinge nierschade), huidinfectie door bacteriën met roodheid, minder fosfaat en natrium in het bloed, ontsteking van het longweefsel (pneumonitis), verhoogde leverwaarden in het bloed (mogelijk tekenen van verminderde leverwerking), verhoogde alvleesklierwaarden in het bloed (mogelijk tekenen van verminderde alvleesklierwerking), galbulten (rode, jeukende bultjes) en huidjeuk.

* Ongebruikelijke bijwerkingen (bij 1 op de 100 tot 1.000 personen): plotselinge pijnlijke ontsteking van de alvleesklier.

* Overige mogelijke bijwerkingen van Capmatinib:

o Pneumonitis of interstitiële longziekte is tijdens onderzoeken met capmatinib

gemeld. Tot nu toe is de bijdrage van capmatinib aan deze gebeurtenissen niet bewezen.

o Tijdens onderzoek met dieren veroorzaakte capmatinib overgevoeligheid van de huid voor zonlicht.

o Het gebruik van capmatinib tijdens de zwangerschap veroorzaakt naar alle waarschijnlijkheid afwijkingen aan het ongeboren kind. Dit is gebaseerd op informatie uit onderzoek bij dieren en op kennis van de manier waarop capmatinib werkt.

Mogelijke bijwerkingen van docetaxel

* Zeer gebruikelijke bijwerkingen (bij 1 op de 10 personen of meer): infecties, verlaagd aantal witte bloedcellen (die het lichaam beschermen tegen infecties), bloedarmoede, verlaagd aantal bloedplaatjes (die helpen bij de bloedstolling), minder eetlust, schade aan zenuwen in armen en benen, misselijkheid, zweertjes in de mond, braken, diarree, haarverlies, huidreacties, pijn, gevoel van zwakte en vocht vasthouden.

* Gebruikelijke bijwerkingen (bij 1 op de 10 tot 100 personen): koorts met gevaarlijk lage aantallen witte bloedcellen, overgevoeligheid, bloeddrukverlaging, onregelmatige hartslag, schade aan zenuwen in armen en benen, nagelafwijkingen, verstopping, spierpijn en tekenen van mogelijke stoornis van de leverwerking.

Ongemakken van onderzoekstesten en -procedures

De onderzoekstesten behoren tot de gebruikelijke medische testen.

* Bloedafnames: Bloedprikken kan pijn doen of een bloeditstorting geven. Soms valt iemand flauw. Zelden ontstaat een bloedpropje of een infectie op de prikplaats.

* Tumorbiopsie: In zijn algemeenheid kan een biopsie wat pijnlijk zijn en kan er een ontsteking, bloeding, zwelling en/of infectie op de plaats van de biopsie ontstaan. De mogelijkheid bestaat dat door de procedure enkele cellen van de tumor naar dichtbij gelegen weefsel versleept worden.

* CT- of PET-scan: Bij een CT- of PET-scan komt straling vrij, ongeveer evenveel als waaraan wij in het dagelijks leven bloot staan in 2 tot 10 jaar. Straling kan schade veroorzaken aan het genetisch materiaal van het lichaam. Sommige mensen krijgen last van claustrofobie (angst in een kleine ruimte). Voor de scan wordt contrastvloeistof toegediend middels een injectie. Daar kunnen patiënten wat last van krijgen (misselijkheid, flauwvallen, pijn, warmtegevoel, zwelling, blauwe plek, een korstje of een infectie). Een enkele keer ontstaat een allergische reactie op de contrastvloeistof met opvliegers, zweten, uitslag, ademhalingsproblemen en misselijkheid. Een ernstige allergische reactie kan levensbedreigend zijn.

* MRI-scan: Sommige mensen krijgen last van claustrofobie. Voor de scan wordt contrastvloeistof toegediend middels een injectie. Daar kunnen patiënten wat last van krijgen (metaalsmaak in de mond, warmtegevoel, misselijkheid, en op de injectieplaats een branderig gevoel, pijn, zwelling, blauwe plek, een korstje of een infectie). Zelden ontstaat een allergische reactie op de contrastvloeistof met opvliegers, zweten, uitslag, ademhalingsproblemen en

misselijkheid. Een ernstige allergische reactie kan levensbedreigend zijn.

* Röntgenfoto: Bij een röntgenfoto komt straling vrij, ongeveer evenveel als waaraan wij in het dagelijks leven bloot staan in 1 tot 2 weken. Straling kan schade veroorzaken aan het genetisch materiaal van het lichaam.

* Botscan: Bij een botscan komt straling vrij, ongeveer evenveel als waaraan wij in het dagelijks leven bloot staan in 1 tot 2 jaar. Straling kan schade veroorzaken aan het genetisch materiaal van het lichaam.

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)

- * Stadium IIIB / IIIC (niet vatbaar voor chirurgie, bestraling of multimodale therapie) of stadium IV NSCLC op het moment van deelname aan het onderzoek.
- * Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van NSCLC met wild-type EGFR (voor EGFR-mutaties die gevoeligheid voor EGFR-therapie voorspellen, inclusief, maar niet beperkt tot exon 19-deleties en exon 21 L858R-substitutiemutaties), ALK-herschikking negatief is, zoals beoordeeld door een gevalideerde test als onderdeel van de zorgstandaard van de deelnemer, met een MET*ex14-mutatie bevestigd door een Novartis aangewezen centraal laboratorium of door een lokaal uitgevoerde, weefsel-gebaseerde test, gevalideerd volgens lokale voorschriften.
- * Ten minste één meetbare laesie zoals gedefinieerd door RECIST 1.1.
- * Deelnemers moeten progressieve ziekte hebben op één of twee eerdere lijnen van systemische therapie voor gevorderde / gemetastaseerde ziekte (stadium IIIB / IIIC [geen kandidaten voor chirurgie, bestraling of multimodale therapie] of IV NSCLC) en moeten docetaxel-naïef zijn en kandidaten zijn voor chemotherapie als monotherapie (docetaxel). Deelnemers moeten progressieve ziekte hebben op of na de laatste therapie voorafgaand aan deelname aan het onderzoek.
- * ECOG-prestatiestatus van 0 of 1.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Voorafgaande behandeling met een MET-remmer of HGF-gerichte therapie
- * Deelnemers met bekende moleculaire veranderingen (zoals ROS1- en RET-herschikkingen, BRAF-mutatie, KRAS-mutatie, NRTK-fusies enz.) die mogelijk in aanmerking komen voor alternatieve gerichte therapieën.
- * Aanwezigheid of geschiedenis van interstitiële longziekte of interstitiële pneumonitis, waaronder klinisch significante stralingspneumonitis (d.w.z. het beïnvloeden van dagelijkse activiteiten of waarvoor therapeutische interventie nodig is).
- * Lang QT-syndroom, familiegeschiedenis van idiopathische plotselinge dood of aangeboren lang QT-syndroom.
- * Klinisch significante, ongecontroleerde hartaandoeningen.

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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-06-2021
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Docetaxel
Generieke naam:	Taxotere
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tabrecta
Generieke naam:	Capmatinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2022
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	EUCTR2020-001578-31-NL
CCMO	NL74228.091.20