

KontrASt-06: Open-label fase II onderzoek naar de activiteit en veiligheid van JDQ443 als enige geneesmiddel voor de eerstelijns behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of uitgezaaide niet-kleincellige longkanker met een KRAS G12C mutatie, met een PD-L1 expressie van minder dan 1% of een PD-L1 expressie van 1% of meer en een STK11 co-mutatie (CJDQ443B12201)

Gepubliceerd: 03-10-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511708-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. In dit onderzoek bekijken we hoe veilig het nieuwe middel JDQ443 is bij de behandeling van een bepaalde soort lokaal gevorderde...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53674

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CJDQ443B12201

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

longkanker, niet-kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: JDQ443, KRASG12C, NSCLC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Totaal responspercentage (ORR), gedefinieerd als het aandeel deelnemers met een bevestigde complete respons (CR) of gedeeltelijke respons (PR) als beste algehele respons (BOR) per responsevaluatiecriteria in Solid Tumoren versie 1.1 (RECIST 1.1) door geblindeerde onafhankelijke beoordeling commissie (BIRC).

Het primaire eindpunt van het onderzoek is ORR, gedefinieerd als de proportie van deelnemers met een bevestigde CR/PR als BOR. BOR is gedefinieerd als de beste respons geregistreerd vanaf het begin van de behandeling tot aan de ziekte progressie per RECIST 1.1 door BIRC. CR en PR moeten worden bevestigd door: herhaal beoordelingen die niet minder dan 4 weken moeten worden uitgevoerd nadat voor het eerst aan de criteria voor respons was voldaan.

Gedocumenteerde reacties na het gebruik van een nieuwe antineoplastische therapie zal worden beschouwd als:

non-respons.

Secundaire uitkomstmaten

- ORR per RECIST 1.1 door BIRC.
- DOR, gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste optreden van een PR of een CR volgens RECIST 1.1 door BIRC tot het optreden van ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook.
- PFS, gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van inschrijving tot de datum van de eerste gedocumenteerde ziekteprogressie volgens RECIST 1.1 door BIRC of de datum van overlijden door welke oorzaak dan ook.
- OS, gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van inschrijving tot de datum van overlijden door welke oorzaak dan ook.
- Ziektecontrolepercentage (DCR), gedefinieerd als het aandeel deelnemers met een BOR van bevestigde CR, PR en stabiele ziekte (SD) volgens RECIST 1.1 door BIRC.
- Tijd tot reactie (TTR), gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van inschrijving tot de eerste gedocumenteerde reactie van ofwel CR ofwel PR volgens RECIST 1.1 door BIRC.
- ORR, DOR, DCR, TTR en PFS volgens RECIST 1.1 door middel van lokale radiologische beoordeling.
- ORR, DOR, DCR en TTR volgens RECIST 1.1 door BIRC en door lokale radiologische beoordeling.
- PFS en OS
- Type, frequentie en ernst van bijwerkingen, veranderingen in

laboratoriumwaarden, vitale functies, elektrocardiogrammen (ECG's).

- Concentratie van JDQ443 in plasma en afgeleide PK-parameters, indien van toepassing.
- Tijd tot definitieve verslechtering (TTD) in de NSCLC-SAQ totaalscore, en TTD in de fysiek functioneren (PF) schaal van de EORTC QLQ-C30
- Verandering van baseline naar elk behandelbezoek en EOT voor NSCLC-SAQ totale score, pijn, hoest, dyspnoe en items.
- Verandering van baseline naar elk behandelbezoek en EOT voor alle EORTCQLQ C30-domeinen, subschalen en items
- Verandering van baseline naar elk behandelbezoek en naar EOT voor de FACT GP5

Voor het belangrijkste secundaire eindpunt, ORR per RECIST 1.1 door BIRC in cohort B, geldt dezelfde definitie als in het Protocol, paragraaf 9.3.1.

Behandeling met JDQ443 wordt geacht klinisch relevante werkzaamheid te hebben in cohort B als een ORR van $\geq 40\%$ wordt waargenomen met de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval $\geq 20\%$.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In dit onderzoek wordt JDQ443 onderzocht bij patiënten met NSCLC die een bepaalde verandering (*mutatie*) in het DNA van de tumorcellen hebben. Deze mutatie heet de KRAS G12C mutatie. De mutatie is aanwezig bij ongeveer 13% van alle patiënten met NSCLC en zorgt ervoor dat de tumor sneller groeit. JDQ443 is een doelgerichte behandeling die de effecten van de KRAS G12C mutatie blokkeert. Dat kan ervoor zorgen dat de groei van de tumor geremd wordt of tot stilstand komt.

Vanwege de doelgerichte werking van JDQ443 op de KRAS G12C mutatie kunnen

alleen patiënten met NSCLC en deze mutatie aan het onderzoek meedoen. Tijdens de voorselectie is vastgesteld dat uw tumorcellen deze mutatie hebben. Om mee te kunnen doen, moet ook een van de volgende eigenschappen aanwezig zijn: een geringe hoeveelheid (minder dan 1%) van het eiwit PD-L1 of een STK11 mutatie. Als een van deze beide eigenschappen aanwezig is, hebben patiënten met NSCLC minder baat bij immunotherapie. Immunotherapie is een van de veel gebruikte behandelingen (*standaardbehandelingen*) voor NSCLC. Tijdens de voorselectie is vastgesteld dat uw tumor een van beide eigenschappen heeft. JDQ443 is door de Nederlandse overheid nog niet goedgekeurd (*geregistreerd*) als geneesmiddel. Artsen mogen het middel niet voorschrijven aan patiënten. JDQ443 kan alleen tijdens een medisch-wetenschappelijk onderzoek worden toegediend. Voor registratie is onderzoek bij patiënten nodig. Vandaar dat uw medewerking aan dit onderzoek wordt gevraagd. Sinds augustus 2021 zijn ongeveer 25 proefpersonen met diverse vormen van kanker met een KRAS G12C mutatie met JDQ443 behandeld. We weten niet of het middel bij u zal werken. Uw gezondheid kan tijdens het onderzoek verbeteren, verslechteren of niet veranderen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511708-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

In dit onderzoek bekijken we hoe veilig het nieuwe middel JDQ443 is bij de behandeling van een bepaalde soort lokaal gevorderde of uitgezaaide NSCLC die nog niet eerder behandeld zijn. En hoe werkzaam het is.

Onderzoeksopzet

Open-label fase II onderzoek naar de activiteit en veiligheid van JDQ443 als enige geneesmiddel voor de eerstelijns behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of uitgezaaide niet-kleincellige longkanker met een KRAS G12C mutatie, met een PD-L1 expressie van minder dan 1% of een PD-L1 expressie van 1% of meer en een STK11 co-mutatie. Voor dit onderzoek zijn ongeveer 120 proefpersonen met NSCLC uit 24 verschillende landen nodig.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met JDQ443

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen van JDQ443 als monotherapie
Sinds juli 2022 zijn ongeveer 62 patiënten met JDQ443 zonder andere geneesmiddelen tegen kanker behandeld in een klinische studie.
Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op 10 van de

gebruikers) waren: vermoeidheid; diarree, tekort aan rode bloedcellen (deze cellen vervoeren zuurstof door het lichaam, dit kan klachten geven zoals vermoeidheid (bloedarmoede)); vochtophoping van de ledematen (armen en benen) (zwelling); misselijkheid; overgeven; pijn in de gewrichten (artralgie), verhoogde hoeveelheid levereiwitten in het bloed (dit kan een teken zijn van leverschade); pijn in de spieren (myalgie); jeuk; verlaagd aantal van een type witte bloedcellen dat neutrofielen wordt genoemd (neutropenie); pijn in de ledematen; gebrek aan energie, lichamelijke zwakte (asthenie).

Bijwerkingen die vaak voorkomen ((komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers): huiduitslag, tekenen van mogelijk letsel aan de alvleesklier/verhoogde alvleesklijswaarden, verhoogde huidreactie op licht (lichtgevoeligheidsreactie), huiduitslag met zowel verheven als plat huidletsel (maculo-papuleuze huiduitslag), tekenen van mogelijk letsel aan de lever/verhoogde leverenzymwaarden huidaandoening met aanwezigheid van grote en kleine blaren gevuld met helder vocht (bulleuze dermatitis), zwelling (oedeem). Op grond van onderzoek in het laboratorium en bij dieren en op grond van ervaringen met medicijnen die net zo werken als JDQ443, is het mogelijk dat JDQ443 de volgende bijwerkingen heeft:

- Proeven met dieren hebben laten zien dat JDQ433 overgevoeligheid voor licht kan veroorzaken, waardoor de huid sneller verbrand. Het is daarom belangrijk dat blootstelling aan zonlicht vermeden wordt door buitenactiviteiten in het zonlicht te beperken, geschikte kleding te dragen en zonnebrandcrème te smeren (minimaal factor 15 en zonder PABA (parabenen (para-aminobenzoic zuur)).
- Veranderingen in nierfunctie.
- Gestoorde bijnierwerking. Slecht werkende bijnieren veroorzaken klachten als vermoeidheid, spierzwakte, verlies van eetlust, dik bovenlichaam, hoog bloedsuiker, zwelling van de benen, acne en veranderingen in de bloeddruk.
- Remming van de progesteronreceptor met als gevolg menstratiestoornis, meer bloedverlies en pijnlijke baarmoeder. Progesteron is een vrouwelijk geslachtshormoon.
- Bijwerkingen gerelateerd aan hart en bloedvaten, zoals afwijkende hartslag en bloeddruk.
- Bijwerkingen op de longen, zoals ontsteking van het longweefsel met hoesten en kortademigheid als gevolg.
- Bijwerkingen die te maken hebben met de voortplantingsorganen van vrouwen en mannen (eierstokken, zaadballen, bijballen en prostaat) met veranderingen van de hormoonspiegels of effecten op de vruchtbaarheid.

Met medicijnen die net zo werken als JDQ443 zijn enkele bijwerkingen gemeld die met de ogen en longen te maken hebben. Tot deze bijwerkingen kunnen behoren: afsluiting van kleine aderen in het netvlies, een omkeerbare aandoening van het netvlies met verandering in gezichtsvermogen en algemene verandering in gezichtsvermogen.

Bijwerkingen met betrekking tot de longen zijn onder meer interstitiële longaandoeningen (een soort ontsteking van het longweefsel die ook wel pneumonitis wordt genoemd). Het is belangrijk dat u uw arts waarschuwt bij tekenen van ademhalingsproblemen (bijv. kortademigheid, hoesten, koorts) of een nieuw begin van hoesten tijdens het gebruik van de studiemedicatie.

Er kunnen zich bijwerkingen voordoen die nu nog niet bekend zijn, inclusief ernstige bijwerkingen.

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 (stadium IIIb/IIIc komt niet in aanmerking voor definitieve chemoradiatie of chirurgische resectie met curatieve intentie) of gemetastaseerd (stadium IV) NSCLC zonder eerdere

systemische behandeling voor uitgezaaide ziekte. Voorafgaande (neo)adjuvante behandeling met chemotherapie en/of immunotherapie, of eerdere radiotherapie die opeenvolgend of gelijktijdig met chemotherapie en/of immunotherapie wordt toegediend voor gelokaliseerde of lokaal gevorderde ziekte, wordt geaccepteerd als de tijd tussen voltooiing van de therapie en inschrijving > 12 maanden is.

- Aanwezigheid van een KRAS G12C-mutatie (alle deelnemers) en:
- Cohort A: PD-L1-expressie < 1%, ongeacht STK11-mutatiestatus
- Cohort B: PD-L1-expressie $\geq$ 1% en een STK11-co-mutatie
- Ten minste één meetbare laesie per RECIST 1.1.
- ECOG-prestatiestatus $\leq$ 1.
- Deelnemers die studiemedicatie kunnen slikken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Deelnemers van wie de tumoren een EGFR-sensibiliserende mutatie en/of ALK-herrangschikking herbergen door middel van lokale laboratoriumtests. Deelnemers met andere bekende medicamenteuze veranderingen worden uitgesloten, indien vereist door lokale richtlijnen
- Eerder gebruik van een KRAS G12C-remmer of eerdere systemische behandeling voor gemetastaseerde NSCLC.
- Een medische aandoening die leidt tot verhoogde lichtgevoeligheid (d.w.z. zonne-urticaria, lupus erythematosus, enz.).
- Bekende actieve metastasen van het centrale zenuwstelsel (CZS) en/of carcinomateuze meningitis
- Deelnemers die verboden medicatie gebruiken (sterke CYP3A-inductoren) die niet kunnen worden gestaakt ten minste zeven dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling en voor de duur van het onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 24-07-2023
Aantal proefpersonen: 5
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: n.v.t.
Generieke naam: opnurasib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-10-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-12-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-03-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-04-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-04-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum:	10-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	CTIS2024-511708-18-00
EudraCT	EUCTR2022-001088-29-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT05445843

NL82042.028.22