

Een gerandomiseerd fase 3-onderzoek naar Adagrasib in combinatie met cetuximab versus chemotherapie bij proefpersonen met gevorderde colorectale kanker met KRAS G12C-mutatie met ziekteprogressie tijdens of na standaard eerstelijns therapie

Gepubliceerd: 12-07-2021 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506241-30-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstellingen: Het vergelijken van de werkzaamheid van Adagrasib in combinatie met cetuximab versus chemotherapie (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54310

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

KRYSTAL-10

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Dikkedarm kanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Mirati Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, gevorderde colorectale kanker, KRAS G12C

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Progressievrije overleving (PFS) en
- Totale overleving (OS).

Secundaire uitkomstmaten

- Veiligheid gekenmerkt door type, incidentie, ernst, timing en relatie tot de onderzoeksbehandeling van bijwerkingen en laboratoriumabnormaliteiten, en aantal patiënten dat de onderzoeksbehandeling stopzet vanwege een bijwerking.

- Secundaire werkzaamheidseindpunten:

- *- Objectieve responsratio (ORR),

- *- Duur van respons (DOR) en

- *- Overlevingspercentage na 1 jaar.

- Plasma PK-parameters van Adagrasib (en metabolieten, indien van toepassing).

- Scores voor door de patiënt gemelde resultaten (PRO's) aan de hand van de volgende:

- Vragenlijst over kwaliteit van leven van de European Organization for

Research and Treatment of Cancer (EORTC) voor kankerpatiënten (QLQ-C30).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

RAS-eiwitten maken deel uit van de familie van kleine GTPases die worden geactiveerd als reactie op stimulatie door groeifactoren en verschillende andere extracellulaire stimuli om intracellulaire signaalpaden te reguleren die verantwoordelijk zijn voor groei, migratie, overleving en differentiatie van cellen. De activering van RAS-eiwitten in het celmembraan door groeifactoren resulteert in de binding van belangrijke effectormoleculen, vorming van signaalcomplexen en het starten van een cascade van intracellulaire signaalpaden binnen de cel, waaronder de RAF- en PI3-kinasepaden. RAS-eiwitten wisselen normaal gesproken af tussen GTP- en GDP-gebonden conformaties, waarbij de GTP-gebonden conformatie de *Aan*-status en de GDP-gebonden conformatie de *Uit*-status vertegenwoordigt. Afhankelijkheid van RAS en andere GTPases van guanine nucleotide-uitwisselingsfactoren (GEF's) en GTPase-activerende eiwitten (GAP's) om ze aan en uit te schakelen, zorgt ervoor dat beide processen sterk gereguleerd zijn en reageren op meerdere signaalinputs. Oncogene mutanten van RAS werken daarentegen in het algemeen door het voorkomen van hydrolyse van GTP, waardoor constitutief actieve, GTP-gebonden RAS-moleculen worden gegenereerd met ernstige gevolgen voor de cel, waaronder ongecontroleerde celd groei en maligne transformatie.

KRAS is het vaakst gemuteerde gen van de RAS-familie, en KRAS-mutaties komen voor bij ongeveer 30% van de longadenocarcinomen, 50% van de colorectale kankers en 90% van ductale adenocarcinomen van de alvleesklier. Mutatie van glycine in residu 12 produceert een sterisch blok dat voorkomt dat GAP-eiwitten toegang krijgen tot KRAS, waardoor GTP-hydrolyse wordt geremd. Dit resulteert in een zeer geactiveerde GTP-gebonden vorm van RAS. Mutatie van dat aminozuurresidu naar cysteïne, aangeduid als KRAS G12C (ook wel KRAS (p.G12C) genoemd), maakt ongeveer 3% uit van colorectale kanker (CRC) en definieert een uniek segment van CRC zonder een huidige beoogde therapieoptie.

Adagrasib is een krachtige en oraal beschikbare laagmoleculaire remmer van KRAS G12C. Adagrasib toonde krachtige remming van KRAS-afhankelijke signaaltransductie en levensvatbaarheid van kankercellen met een selectiviteit voor KRAS G12C van meer dan 1000-voudig vergeleken met KRAS wild-type.

Adagrasib toonde een breed spectrum anti-tumoractiviteit bij verschillende KRAS G12C-positieve van patiënten of van cellen afgeleide tumormodellen die in muizen waren geïmplant, inclusief volledige tumorresponsen in een subset van de modellen. Gezamenlijk ondersteunen deze resultaten de beoordeling van Adagrasib bij patiënten met maligniteiten met KRAS G12C-mutaties. Initiële observaties van klinische onderzoeken met Adagrasib omvatten het aantonen van bevestigde objectieve responsen bij NSCLC en colorectale kanker.

De epidermale groeifactorreceptor (EGFR) wordt constitutief tot expressie gebracht in veel normale epitheelweefsels en wordt ook gedetecteerd bij veel menselijke kankers, waaronder die van de dikke darm en het rectum. Cetuximab is een humaan/muis chimerisch monoklonaal antilichaam (mAb) dat bindt aan het extracellulaire domein van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) en de interactie tussen EGFR en zijn ligand, de epidermale groeifactor (EGF), blokkeert. Cetuximab bindt specifiek aan de EGFR op zowel normale als tumorcellen en remt competitief de binding van epidermale groeifactor (EGF) en andere liganden, zoals transformerende groeifactor-alfa. Niet-klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de binding van cetuximab aan de EGFR fosforylering en activering van receptor-geassocieerde kinasen blokkeert, wat resulteert in remming van de celgroei, inductie van apoptose, en verminderde productie van matrix metalloproteïnase en vasculaire endotheliale groeifactor. Cetuximab is geïndiceerd als monotherapie of in combinatie met chemotherapie voor de behandeling van gemetastaseerde CRC met wild type KRAS. Signaaltransductie via EGFR leidt tot activering van wild-type KRAS-eiwit. In cellen met activerende KRAS somatische mutaties, is het KRAS-eiwit met mutaties continu actief en lijkt onafhankelijk van EGFR-regulering. Retrospectieve subset-analyses van KRAS populaties met mutaties en wildtype in verschillende gerandomiseerde klinische onderzoeken hebben aangetoond dat cetuximab bij patiënten met KRAS mutaties niet resulteert in klinisch voordeel. De rationale voor het combineren van Adagrasib met cetuximab voor KRAS G12C-gemuteerde CRC vloeit voort uit verschillende soorten werk. Pogingen om zich te richten op het RAS-RAF-MEK-signaalpad bij CRC worden gehinderd door adaptieve feedback reactivering van de signaaltransductieroute als een vorm van therapeutische resistentie. BRAF-remming in BRAF V600-gemuteerde CRC leidt bijvoorbeeld tot verlies van negatieve feedbacksignalen die worden gereguleerd door de MAPK-route, wat leidt tot receptor tyrosinekinase (RTK)-gemedieerde reactivering van MAPK-signalering door wildtype RAS en RAF. Op dezelfde manier leidt behandeling met MEK-remmers bij KRAS mutante kankers tot adaptieve feedbackactivering van RAS-signalering, vaak via EGFR of andere RTK's, wat de werkzaamheid beperkt. Vroege preklinische onderzoeken met KRAS G12C-remmers, zoals ARS-1620 en AMG510, hebben echter een mogelijke rol gesuggereerd voor adaptieve feedback als resistentiemechanisme tegen alleen KRAS G12C-remming. Daarom kan het onderbreken van de adaptieve feedbacklus na remming van KRAS G12C de adaptieve resistentie overwinnen en de klinische werkzaamheid verbeteren op een manier die vergelijkbaar is met BRAF V600E-gemuteerde colorectale kanker, waar zich richten op EGFR*een primaire driver van feedback reactivering bij CRC*in combinatie met BRAF-remming leidde tot een verbetering van de klinische werkzaamheid. In overeenstemming met deze hypothese resulteerde toevoeging van een EGFR-remmer aan een KRAS G12C-remmer in een significante verbetering van de anti-tumoractiviteit in vergelijking met elk afzonderlijk middel in niet-klinische KRAS G12C-mutante xenotransplantaatmodellen. De combinatie van Adagrasib en de kleine molecuul EGFR-remmer vertoonde een significant grotere antitumorwerking in vergelijking met een enkel middel in alle vijf beoordeelde KRAS G12C-xenotransplantaatmodellen, waaronder meerdere modellen die volledige of

bijna volledige respons toonden met de combinatie. In meerdere niet-klinische meselijke KRAS G12C-xenotransplantaatmodellen van colorectale kanker, was antitumoractiviteit significant verhoogd met de combinatie van Adagrasib en cetuximab, terwijl alleen Adagrasib of alleen cetuximab weinig tot geen effect had op remming van de tumorgroei. Deze waarnemingen suggereren dat de combinatie mechanismen kan aanpakken die verantwoordelijk zijn voor een beperkte respons op behandeling met Adagrasib als enkelvoudig middel. Samenvattend ondersteunen deze gegevens de rationale voor het combineren van Adagrasib met cetuximab voor de behandeling van KRAS G12C-mutante CRC. Dit fase 3-onderzoek vergelijkt de werkzaamheid van Adagrasib in combinatie met cetuximab met chemotherapie bij proefpersonen met CRC met een KRAS G12C-mutatie die eerder radiografische ziekteprogressie hebben ervaren tijdens of na standaard eerstelijnschemotherapie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506241-30-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstellingen:

Het vergelijken van de werkzaamheid van Adagrasib in combinatie met cetuximab versus chemotherapie (FOLFIRI of mFOLFOX6) toegediend als tweedelijnsbehandeling aan patiënten met CRC met een KRAS G12C-mutatie.

Secundaire doelstellingen:

- Het beoordelen van secundaire werkzaamheidseindpunten in de studiepopulatie.
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid in de studiepopulatie.
- Het beoordelen van de farmacokinetiek (PK) van Adagrasib, toegediend in combinatie met cetuximab.
- Het beoordelen van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) en kankergelateerde symptomen in de studiepopulatie.

Verkennde doelstellingen:

- Het verkennen van correlaties tussen tumorbiomarkers, veranderingen in genen en werkzaamheid.
- Het beoordelen van de progressievrije overleving in de volgende behandelingslijn (PFS2) in de studiepopulatie.

Onderzoekopzet

De studie 849-010 is een open-label-, gerandomiseerde fase 3-studie waarin de werkzaamheid van Adagrasib toegediend in combinatie met cetuximab wordt vergeleken met chemotherapie (FOLFIRI of mFOLFOX6) in de tweedelijnsbehandeling bij patiënten met CRC met een KRAS G12C-mutatie. Patiënten hebben eerder radiografische ziekteprogressie ervaren tijdens of na behandeling met een standaard eerstelijns-, op fluoropyrimidine gebaseerde chemotherapie met ofwel oxaliplatine of irinotecan. Secundaire doelstellingen

omvatten beoordeling van veiligheid en verdraagbaarheid, secundaire werkzaamheidseindpunten, PRO's en Adagrasib PK in de studiepopulatie. De studie omvat een veiligheidsinloop van de eerste ongeveer 15 patie*nten gerandomiseerd naar de experimentele behandelingsgroep om de veiligheid en verdraagbaarheid van Adagrasib met cetuximab te beoordelen. Als de veiligheidsinloop een veilige en verdraagbare dosis Adagrasib in combinatie met cetuximab bevestigt, zal het onderzoek de resterende patie*nten randomiseren. De aanwezigheid van een KRAS G12C-mutatie in tumorweefsel met het oog op de geschiktheid van de patie*nt moet worden vastgesteld met behulp van vooraf goedgekeurde methoden en laboratoria van de sponsor. De aanwezigheid van tumor KRAS G12C mutatie kan worden vastgesteld met behulp van een door de Sponsor goedgekeurde lokale test of de door de Sponsor verstrekte centrale laboratoriumtest. Het goedkeuringsproces voor de sponsor omvat een beoordeling van de analytische prestaties en validatie van tests om te verzekeren dat de assay cut-offs zijn afgesloten (d.w.z. criteria om te bepalen of proefpersonen positief of negatief zijn voor biomarkers) voor gebruik van de test(s) in het onderzoek voor enrollment van de patie*nt. Geschiktheid van de patie*nt voor inschrijving in de studie op basis van objectieve ziekteprogressie bij of na een standaard eerstelijns-, op fluoropyrimidine gebaseerde chemotherapie (met ofwel oxaliplatine of irinotecan) wordt beoordeeld door de onderzoeker. De gegevens ingevoerd in het case report form (CRF) moeten alle eerdere systemische behandelingsregimes bevatten die ontvangen zijn voor colorectale kanker, de datum van minstens e*e*n radiografische beoordeling voorafgaand aan het optreden van ziekteprogressie bij eerstelijnsbehandeling, en de datum waarop de radiografische beoordeling ziekteprogressie vertoonde, evenals specifieke gegevens over orgaansystemen (bv. long, lever, lymfeklier, bot en/of hersenen) met tumoren die groter worden of nieuw zijn. Geschikte patie*nten worden 1:1 gerandomiseerd naar de experimentele groep (Adagrasib met cetuximab) of de controlegroep (FOLFIRI- of mFOLFOX6-chemotherapie). De randomisatie wordt gestratificeerd naar: 1. Regio (VS/Canada vs. andere), 2. Tijd tot ziekteprogressie na begin van de eerstelijnsbehandeling (<6 maanden vs. >=6 maanden). De vereisten voor een KRAS G12C-mutatie in de tumor voor het bepalen van geschiktheid zijn weergegeven in Tabel 1 en Afbeelding 1. Het beoordelingsschema is weergegeven in Tabel 2. De onderzoeksbehandeling wordt uitgedrukt in cycli van 4 weken (28 dagen). Patie*nten die gerandomiseerd zijn naar de experimentele groep krijgen Adagrasib 600 mg b.i.d. en cetuximab 500 mg/m² via intraveneuze (i.v.) infusie om de 2 weken, d.w.z. dag 1 en 15 van elke behandelingscyclus. Patie*nten die gerandomiseerd zijn naar de controlegroep met chemotherapie krijgen FOLFIRI of mFOLFOX6 afhankelijk van hun eerstelijnsbehandeling. Patie*nten die eerder irinotecan kregen ontvangen mFOLFOX6; patie*nten die eerder oxaliplatine kregen ontvangen FOLFIRI. In de controlegroep met chemotherapie krijgen patie*nten gepaste premedicatie gevolgd door ofwel: • FOLFIRI toegediend op dag 1 en 15 van elke cyclus: - irinotecan 180 mg/m² i.v., - folinezuur 400 mg/m² i.v., en - fluorouracil 400 mg/m² toegediend als een i.v.-bolus, vervolgens 2400 mg/m² toegediend als continu infuus gedurende 46-48 uur. OF • mFOLFOX6 toegediend op dag 1 en 15 van elke cyclus: - oxaliplatine 85 mg/m² i.v., - folinezuur 400 mg/m² i.v., en - fluorouracil 400 mg/m² toegediend als een i.v.-bolus, vervolgens 2400 mg/m² toegediend als continu infuus gedurende 46-48 uur. EN, OPTIONEEL • Een VEGF/VEGFR-remmer (bevacizumab of een lokaal goedgekeurde bevacizumab biologisch gelijksoortig middel, ramucirumab, of ziv-aflibercept, naar keuze van de onderzoeker), gebruikt als lokale standaardzorg, kan worden toegediend als een gelijktijdige therapie met chemotherapie in de controlegroep overeenkomstig de bijsluiter volgens het oordeel van de onderzoeker. Voor een individuele

patie*nt kan de dosis van de studiemedicatie worden verminderd of onderbroken zoals gepast op basis van de door het protocol gedefinieerde behandelingscriteria (paragraaf 5). Ziekterespons en progressie worden beoordeeld in overeenstemming met de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors versie 1.1 (RECIST 1.1). Ziekteprogressie zoals gedocumenteerd door de onderzoeker in het CRF is de basis voor patie*ntbeheer en ondersteunende statistische analyses van op radiologie gebaseerde eindpunten van het onderzoek. Geblindeerde centrale radiologische beoordeling voor ziekterespons en -progressie wordt uitgevoerd met het oog op primaire statistische analyses van deze eindpunten van het onderzoek. Ziektebeoordelingen moeten worden uitgevoerd zoals gepland volgens de kalender om de introductie van vertekening in de beoordeling van werkzaamheid te voorkomen op basis van toxiciteit. Tijdige en volledige ziektebeoordelingen en overdracht van radiografische documentatie naar het centraal radiologisch laboratorium is cruciaal voor de integriteit van dit klinisch onderzoek. Patie*nten krijgen de onderzoeksbehandeling zoals toegewezen bij randomisatie tot ziekteprogressie, onaanvaardbare bijwerkingen, een beslissing van de onderzoeker, weigering van de patie*nt of overlijden, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Patie*nten die naar het oordeel van de onderzoeker klinisch voordeel ondervinden, mogen de onderzoeksbehandeling voortzetten na ziekteprogressie zoals gedefinieerd door RECIST 1.1 indien aan gespecificeerde criteria is voldaan (zie paragraaf 3). In het geval dat een patie*nt de onderzoeksbehandeling stopzet om een andere reden dan objectieve ziekteprogressie, moeten de ziektebeoordelingen na de behandeling doorgaan tot objectieve ziekteprogressie gedocumenteerd is door de onderzoeker of de start van een volgende antikankerbehandeling, afhankelijk van wat het eerst plaatsvindt. In dit onderzoek wordt geen cross-over naar de alternatieve toegewezen behandeling gegeven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek zal de doeltreffendheid van Adagrasib in combinatie met cetuximab (onderzoeksgroep) vergelijken met de standaardzorg tweedelijsbehandeling, bestaande uit chemotherapie met ofwel FOLFIRI of mFOLFOX6 (vergelijkingsgroep). Patiënten zullen 50% kans hebben om in de onderzoeksgroep (Adagrasib met cetuximab) te worden ingedeeld en 50% kans om in de vergelijkeningsgroep te worden ingedeeld (chemotherapie met FOLFIRI of mFOLFOX6). Dit betekent dat 1 op de 2 mensen Adagrasib met cetuximab zal krijgen. Patiënten krijgen Adagrasib via de mond en cetuximab als een intraveneuze infusie.

Inschatting van belasting en risico

Zie onderzoeksprotocol sectie 7.0 voor de studieprocedure en beoordelingen.
Zie sectie 6.0 in het ICF voor de mogelijke bijwerkingen en complicaties.

Contactpersonen

Publiek

Mirati Therapeutics, Inc.

Cray Court 3545
San Diego 92121
US

Wetenschappelijk

Mirati Therapeutics, Inc.

Cray Court 3545
San Diego 92121
US

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)

1. Histologisch bevestigde diagnose van colorectaal carcinoom met KRAS G12C-mutatie in tumorweefsel.
2. Voorafgaande ontvangst van een eerstelijnsbehandeling in de gevorderde ziektesetting met een op fluoropyrimidine gebaseerde chemotherapie, die ofwel oxaliplatine of irinotecan bevat, en radiografisch gedocumenteerde progressie van de ziekte tijdens of na de behandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. Voorafgaande behandeling met zowel een op oxaliplatine en irinotecan gebaseerd regime voor CRC, gelijktijdig of achtereenvolgens, in elke omgeving (neoadjuvant, adjuvant of geavanceerd)
2. Voorafgaande behandeling met een therapie gericht op de KRAS G12C-mutatie (bijv. AMG 510).
3. Voorafgaande behandeling met een anti-EGFR-antilichaam (bijv. cetuximab of panitumumab).

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:	26-01-2023
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ERBITUX
Generieke naam:	Cetuximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	FOLFIRI
Generieke naam:	NA
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	mFOLFOX6
Generieke naam:	NA
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MRTX849
Generieke naam:	Adagrasib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2023
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
CTIS	CTIS2023-506241-30-00
EudraCT	EUCTR2020-004048-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04793958
CCMO	NL77118.091.21