

EEN GERANDOMISEERD, OPEN-LABEL, MULTICENTER FASE III-ONDERZOEK NAAR ENTRECTINIB VERSUS CRIZOTINIB BIJ PROEFPERSONEN MET LOKAAL GEVORDERDE OF UITGEZAAIDE NIET KLEINCELLIGE LONGKANKER MET ROS1 GENHERSCHIKKINGEN MET EN ZONDER UITZAAIINGEN IN HET CENTRALE ZENUWSTELSEL

Gepubliceerd: 08-07-2021 Laatste bijgewerkt: 28-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507494-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Deze studie zal de werkzaamheid en veiligheid van entrectinib evalueren in vergelijking met crizotinib bij patiënten met NSCLC...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54429

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MO41552

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

longkanker, Niet-kleincellige longkaner

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Crizotinib, Entrectinib, NSCLC, ROS1 mutatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De werkzaamheid van entrectinib evalueren in vergelijking met crizotinib bij patiënten met ROS1-herrangschikkingspositief NSCLC met CZS-metastasen bij aanvang

Het corresponderende eindpunt: progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de eerste gedocumenteerde ziekteprogressie (extracraniaal of intracraniaal) of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet, zoals bepaald door een geblindeerde onafhankelijke beoordelingscommissie (BIRC) met RECIST v1.1.

Secundaire uitkomstmaten

De werkzaamheid van entrectinib evalueren in vergelijking met crizotinib bij patiënten met ROS1-herrangschikkingspositieve NSCLC in de hele onderzoekspopulatie (ITT).

De werkzaamheid van entrectinib evalueren in vergelijking met crizotinib bij patiënten met ROS1-herrangschikkingspositief NSCLC met CZS-metastasen bij aanvang.

De veiligheid van entrectinib evalueren in vergelijking met crizotinib bij patiënten met ROS1-herrangschikkingspositieve NSCLC.

Overeenkomstige eindpunten worden beschreven in sectie 2 van het protocol.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker is wereldwijd de belangrijkste oorzaak van kankerincidentie en sterfte. De primaire vorm van longkanker is niet-kleincellige longkanker (NSCLC), die in ongeveer 85% van alle gevallen van longkanker voorkomt. De prognose is doorgaans slecht bij NSCLC-patiënten met hersenmetastasen. Er bestaat een belangrijke klinische behoefte aan nieuwe systemische middelen die CZS-metastasen effectief en veilig behandelen bij patiënten met gevorderde kanker.

Ongeveer 1 tot 2% van de patiënten met NSCLC heeft een genherrangschikking in het ROS-proto-oncogen 1: receptortyrosinekinase (ROS1) -oncogen. Crizotinib was de eerste RTK-remmer met aangetoonde activiteit tegen ROS1 die is goedgekeurd.

Entrectinib (ook bekend als RXDX-101) is een krachtige, orale remmer van de tyrosinekinasen ROS1.

Gegevens uit onderzoeken (beschreven in het protocol) ondersteunen de hypothese dat entrectinib mogelijk een hogere CZS-activiteit heeft tegen ROS1-herrangschikkingspositieve NSCLC dan crizotinib. Hetgeen van zeer significant klinisch belang zou kunnen zijn gezien het slechte verloop van patiënten met hersenmetastasen in deze setting.

Om deze hypothese te testen, zal het primaire eindpunt van de huidige fase III-studie zijn: de werkzaamheid en veiligheid van entrectinib versus crizotinib rechtstreeks vergelijken bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd ROS1-herrangschikkingspositief NSCLC, die bij aanvang een CZS-ziekte hebben.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507494-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Deze studie zal de werkzaamheid en veiligheid van entrectinib evalueren in vergelijking met crizotinib bij patiënten met NSCLC met herrangschikkingen van het ROS1-gen met en zonder CZS-metastasen.

Onderzoeksopzet

Studie MO41552 is een gerandomiseerde, open-label, multicenter, fase III-studie. De studie zal bestaan uit een screeningperiode van 28 dagen, een behandelperiode, een follow-upbezoek na de behandeling 4 weken na het einde van de studiebehandeling en een follow-upperiode. Voor elke deelnemende patiënt is de eerste dag van de behandeling dag 1 (baseline). De algemene onderzoeksopzet wordt weergegeven in figuur 1 van het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De geneesmiddelen voor onderzoek (IMP's) voor deze studie zijn entrectinib en crizotinib. In paragraaf 4.3 van het protocol wordt meer informatie gegeven over de studie behandeling, dosering en toediening.

Inschatting van belasting en risico

De algemene belasting voor de patiënt bestaat uit (o.a.) het afnemen van bloedmonsters, eventuele afname van tumormonsters, toediening van onderzoeksproducten die tot verschillende bijwerkingen kunnen leiden. Deze worden beschreven in de Investigators 'Brochure van Entrectinib en in de SmPC van Crizotinib.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd $\geq$ 18 jaar
 - Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van gevorderde of recidiverende (stadium IIIB / C, niet vatbaar voor radicale behandeling) of gemetastaseerd (stadium IV) NSCLC met een gedocumenteerde ROS1-genherschikking
 - Geen eerdere behandeling met een ROS1-tyrosinekinaseremmer, chemotherapie of andere systemische therapie voor gevorderd of recidiverend (stadium IIIB / C niet vatbaar voor radicale behandeling) of gemetastaseerd (stadium IV) NSCLC
 - Eerdere radiotherapie is toegestaan **als er meer dan 14 dagen zijn verstreken tussen het einde van de behandeling en de randomisatie. Patiënten die hersenbestraling hebben ondergaan, moeten ten minste 14 dagen voorafgaande aan radiotherapie van de hele hersenen hebben ondergaan en / of stereotactische radiochirurgie ten minste 7 dagen voor aanvang van de behandeling met entrectinib
 - Meetbare systemische ziekte volgens RECIST v1.1
 - Patiënten met meetbare en niet-meetbare CZS-laesies volgens RECIST v1.1, inclusief leptomeningeale carcinomatose, komen in aanmerking, op voorwaarde dat de patiënt neurologisch stabiel is gedurende ten minste 1 week voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling
 - Levensverwachting van ten minste 12 weken
 - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus van 0, 1 of 2
- 5 - EEN GERANDOMISEERD, OPEN-LABEL, MULTICENTER FASE III-ONDERZOEK NAAR ENTRECTINIB ...

29-05-2025

- Adequate hematologische, nier- en leverfunctie
- Herstel van de effecten van een grote operatie of significant traumatisch letsel ten minste 28 dagen vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling
- Mogelijkheid om te voldoen aan het onderzoeksprotocol, naar het oordeel van de onderzoeker
- Mogelijkheid om entrectinib en crizotinib intact door te slikken zonder te kauwen, te pletten of de capsules te openen
- Voor vrouwen die zwanger kunnen worden: instemming om zich te onthouden (afzien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of anticonceptie te gebruiken, en instemming om af te zien van het doneren van eieren, zoals gedefinieerd in het protocol
- Voor mannen: instemming met onthouding of gebruik anticonceptiemaatregelen en de afspraak om geen sperma te doneren

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Huidige deelname aan een ander therapeutisch klinisch onderzoek
- Eerdere behandeling met een ROS1-tyrosinekinaseremmer, chemotherapie of andere systemische therapie voor gevorderde of recidiverende (stadium IIIB / C niet vatbaar voor radicale behandeling) of gemetastaseerd (stadium IV) NSCLC
- NCI-CTCAE v5. 0 Graad 3 of hogere toxiciteiten als gevolg van een eerdere therapie (met uitzondering van alopecia, vermoeidheid, misselijkheid en gebrek aan eetlust), die geen verbetering hebben laten zien en die strikt beschouwd worden als interfereren met de huidige studiemedicatie
- Voorgeschiedenis van recent (in de afgelopen 3 maanden) symptomatisch congestief hartfalen of ejectiefractie $\leq 50\%$ waargenomen tijdens screening voor het onderzoek
- Voorgeschiedenis van verlengd QTc-interval
- Voorgeschiedenis van aanvullende risicofactoren voor torsades de pointes
- Perifere sensorische neuropathie $\geq$ graad 2
- Bekende interstitiële longziekte, interstitiële fibrose of voorgeschiedenis van tyrosinekinaseremmer-geïnduceerde pneumonitis
- Eerdere maligniteit in de afgelopen 3 jaar (anders dan curatief behandeld basaalcelcarcinoom van t de huid, vroege gastro-intestinale (GI) kanker door endoscopische resectie, in situ carcinoom van de baarmoederhals of enige genezen kanker waarvan wordt aangenomen dat deze geen invloed heeft op PFS en OS voor het huidige NSCLC)
- Onvolledig herstel van een operatie voorafgaand aan de start studiebehandeling die de bepaling van de veiligheid of werkzaamheid zou verstoren
- Actieve GI-ziekte of ander malabsorptiesyndroom dat redelijkerwijs de geneesmiddelabsorptie zou beïnvloeden
- Voorgeschiedenis van door eerdere therapie geïnduceerde pneumonitis
- Elke aandoening (in de afgelopen 3 maanden) die de bepaling van de veiligheid

of werkzaamheid van onderzoeksbehandelingen

- Bekende actieve infecties die de beoordeling van de veiligheid of werkzaamheid van onderzoeksbehandelingen zouden verstoren (bacterieel, schimmel- of viraal, inclusief positief humaan immunodeficiëntievirus)
- Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een van de additieven in de entrectinib en / of crizotinib-geneesmiddelformuleringen
- Zwangere of zogende vrouwen
- Bekende positiviteit van het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of verworven immunode ziekte die verband houdt met het ficiëntiesyndroom (AIDS)
- Elke klinisch significante bijkomende ziekte of aandoening die zou kunnen interfereren met, of waarvoor de behandeling zou kunnen interfereren met, de uitvoering van het onderzoek of de absorptie van orale medicatie of die, naar de mening van de Hoofdonderzoeker, vormt een onaanvaardbaar risico voor de patiënt in deze studie
- Elke psychologische, familiale, sociologische of geografische aandoening die de naleving van de vereisten van het studieprotocol en / of follow-upprocedures mogelijk belemmert; deze aandoeningen dienen met de patiënt te worden besproken voordat de proef begint

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	12-11-2021
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rozlytrek
Generieke naam:	Entrectinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xalkori
Generieke naam:	Crizotinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek
8 - EEN GERANDOMISEERD, OPEN-LABEL, MULTICENTER FASE III-ONDERZOEK NAAR ENTRECTINIB ...	
29-05-2025	

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-04-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-05-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-10-2023

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	CTIS2023-507494-18-00
EudraCT	EUCTR2019-003859-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04603807
CCMO	NL76805.056.21