

Een gerandomiseerd, open-label, fase 3-onderzoek in meerdere centra waarin Selpercatinib wordt vergeleken met de keuze van de arts, cabozantinib of vandetanib, bij patiënten met progressief, gevorderd, kinaseremmernaïef, RET-mutant medullair schildkliercarcinoom (LIBRETTO-531)

Gepubliceerd: 17-12-2020 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506782-56-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Om PFS te vergelijken van patiënten met progressieve, gevorderde, kinaseremmer-naïeve, RET-mutante MTC behandeld met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54458

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

J2G-MC-JZJB (LIBRETTO 531)

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Medullair Schildkliercarcinoom; Schildklier Kanker

Aandoening

Oncology - Thyroid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gerandomiseerd, LOXO-292, Medullair schildkliercarcinoom, Selpercatinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving (PFS) door Blinded Independent Commissiebeoordeling
(BICR)

- PFS door BICR

Secundaire uitkomstmaten

1. Behandeling Failure-Free Survival (TFFS) door BICR (PFS door BICR)
2. TFFS door onderzoeker
3. PFS door onderzoeker
4. ORR: percentage deelnemers met volledige respons (CR) of Gedeeltelijke respons (PR) door BICR
5. Responsduur (DoR) door BICR
6. Totale overleving (OS)
7. PFS2 door onderzoeker

8. Veiligheid volgens CTCAE v5.0 (inclusief maar niet beperkt tot): incidentie en ernst van TEAE's, SAE's, sterfgevallen en klinische laboratoriumafwijkingen.
9. Verhouding van tijd met hoge bijwerkingen op basis van FACT-GP5
10. RET-mutatiestatus
11. Stel de plasmaconcentraties voor op dag 8 van cyclus 1 en op dag 1 van Cycli 2 t / m 6.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Medullaire schildklierkanker (MTC) is verantwoordelijk voor 1% tot 2% van de schildklierkankers in de Verenigde Staten, met ongeveer 1000 nieuwe gevallen per jaar (SEER 2018). De meeste MTC's zijn sporadisch, met ongeveer 20% tot 25% erfelijk vanwege een kiembaan-activerende mutatie in het RET-gen.

Patiënten met RET-mutante MTC vormen een populatie met een hoge onvervulde behoefte. Chemotherapie is niet effectief voor MTC. Daarom is er een dringende behoefte om nieuwe gerichte therapieën te identificeren die RET-mutante MTC krachtig remmen, terwijl andere kinase- en niet-kinase-off-targets die bijdragen aan significante toxiciteit worden gespaard.

Selpercatinib is een zeer krachtige en specifieke remmer van de RET RTK, met minimale remming van andere kinase- en niet-kinasedoelen, en kan daarom van voordeel zijn voor patiënten met MTC die RET-veranderingen herbergen en / of afhankelijk zijn van RET-activering. Deze fase 3-studie is nodig om het voordeel van selpercatinib dat wordt waargenomen bij patiënten met gevorderde / gemetastaseerde MTC in de LIBRETTO-001-studie te bevestigen en om dit voordeel beter te begrijpen in de context van andere beschikbare behandelingen voor gevorderde / gemetastaseerde MTC.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506782-56-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Om PFS te vergelijken van patiënten met progressieve, gevorderde, kinaseremmer-naïeve, RET-mutante MTC behandeld met selpercatinib versus

cabozantinib of vandetanib.

Onderzoeksopzet

Dit is een wereldwijde, multicenter, gerandomiseerde (2:1), open-label, fase 3-studie waarin selpercatinib (behandelarm 1) wordt vergeleken met de keuze van de arts voor cabozantinib of vandetanib (behandelarm 2) bij patiënten met progressieve, gevorderde, kinaseremmer-naïeve, RET-mutant medullaire schildklierkanker (LIBRETTO-531).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Arm A: Interventie Selpercatinib, tweemaal daags Arm B1: Interventie Cabozantinib, eenmaal daags Arm B2: Interventie Vandetanib, eenmaal daags De cycluslengte is 28 dagen voor alle behandelarmen.

Inschatting van belasting en risico

Voordeel: Selpercatinib is een zeer krachtige en specifieke remmer van de RET RTK, met minimale remming van andere kinase- en niet-kinase-doelen, en kan daarom van voordeel zijn voor patiënten met MTC die RET-veranderingen herbergen en / of afhankelijk zijn van RET-activering. Gezien het beheersbare toxiciteitsprofiel en het bewijs van duurzame antitumoractiviteit bij patiënten met gevorderde RET-mutante MTC, kan Selpercatinib van nut zijn bij het vertragen van het falen van de behandeling en de progressie van de ziekte.

Risico: De meest voorkomende toxiciteiten geassocieerd met Selpercatinib zijn controleerbaar en omkeerbaar en omvatten droge mond, diarree, hypertensie, vermoeidheid, obstipatie, ASAT / ALAT-verhoging, hoofdpijn, misselijkheid, perifeer oedeem en verhoogd creatininegehalte in het bloed.

Belasting: Patiënten die de behandeling krijgen, wordt geadviseerd grapefruitsap en het gebruik van bepaalde medicijnen te vermijden. Bovendien wordt patiënten die met Vandetanib worden behandeld, geadviseerd om blootstelling aan de zon tijdens het onderzoek en tot 4 maanden na het einde van het onderzoek te vermijden.

Tijdens de studie zullen patiënten worden blootgesteld aan de last van verhoogde monitoring van vitale functies, daarom frequentere ziekenhuisbezoeken en invasieve procedures, zoals: venapunctie, biopsie en bestralingsprocedures.

Vanwege het beheersbare toxiciteitsprofiel van Selpercatinib en bewijs van duurzame antitumoractiviteit bij patiënten met gevorderde RET-mutante MTC, wegen de verwachte voordelen van de onderzochte behandeling op tegen de mogelijke risico's.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Lilly Corporate Center, Delaware St 893
Indianapolis IN46285
US

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Lilly Corporate Center, Delaware St 893
Indianapolis IN46285
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)

- Leeftijd: Alle patiënten van 16 jaar en ouder, na instemming / wettelijk aangewezen vertegenwoordiger / deelnemer schriftelijke toestemming.
- Histologisch bevestigde, gemetastaseerde MTC
- Radiografisch progressieve, meetbare ziekte per BIRC bij screening vergeleken met een eerdere opname gemaakt binnen de voorafgaande 14 maanden zoals beoordeeld door de BICR. Patiënten met meetbare of niet-meetbare maar evalueerbare ziekte komen in aanmerking; het is echter mogelijk dat patiënten

met een niet-meetbare ziekte niet de ziekte hebben die beperkt is tot alleen botlocaties.

- Een wijziging van het RET-gen in tumor, genomisch DNA of bloed.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatusscore van 0 tot 2.
- Adequate hematologische, lever- en nierfunctie
- Patiënten moeten serumkalium-, calcium- en magnesiumspiegels hebben boven de ondergrens van normaal (mogelijk krijgen ze supplementen) en niet klinisch significant boven de bovengrens van normaal.
- Grote operatie (exclusief biopsie en plaatsing van vasculaire toegang) binnen 4 weken voorafgaand aan de geplande start van de onderzoeksbehandeling.
- Radiotherapie binnen 2 weken na de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling (binnen 4 weken indien >25% beenmerg bestraald).
- Bereidheid van mannen en vrouwen met voortplantingsvermogen om conventionele en effectieve anticonceptie in acht te nemen gedurende de behandeling en gedurende 4 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten:
 - *een negatieve zwangerschapstest hebben (serum of urine, in overeenstemming met de lokale regelgeving) gedocumenteerd binnen 24 uur voorafgaand aan de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel
 - *geen borstvoeding geven tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Extra gevalideerde oncogene driver in MTC, indien bekend
- Symptomatische primaire CZS-tumor, metastasen, leptomeningeale carcinomatose of onbehandelde compressie van het ruggenmerg.
- Klinisch significante actieve cardiovasculaire aandoening of voorgeschiedenis van myocardinfarct binnen 6 maanden voorafgaand aan de geplande start van de studiebehandeling of verlenging van het QT-interval gecorrigeerd voor hartslag met behulp van Fridericia's formule (QTcF) > 470 msec
- Actieve ongecontroleerde systemische bacteriële, virale of schimmelinfectie of ernstige aanhoudende bijkomende ziekte, zoals hypertensie of diabetes, ondanks optimale behandeling. Screening op chronische aandoeningen is niet vereist
- Klinisch significant actief malabsorptiesyndroom of andere aandoening die de gastro-intestinale absorptie van het onderzoeksgeneesmiddel kan beïnvloeden
- Ongecontroleerde symptomatische hyperthyreoïdie of hypothyreoïdie.
- Ongecontroleerde symptomatische hypercalciëmie of hypocalciëmie.
- Actieve bloeding of met een significant risico op bloeding.
- Huidige behandeling met sterke cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) remmers of inductoren.
- Voorafgaande systemische behandeling met kinaseremmer(s) (zie rubriek 5.1,

Inclusiecriteria 2b).

- Gelijktijdig een medicijn gebruikt waarvan bekend is dat het QTc-verlenging veroorzaakt.
- Levensverwachting ≤ 3 maanden.
- Huidige behandeling met protonpompremmers (PPI's)
- Bekende overgevoeligheid voor een van de hulpstoffen van vandetanib of cabozantinib
- Zwangerschap of borstvoeding
- Andere maligniteiten tenzij niet-melanome huidkanker, carcinoom in situ van de baarmoederhals of maligniteit die ≥ 2 jaar eerder is gediagnosticeerd en momenteel niet actief is

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	08-06-2021
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cabozantinib
Generieke naam:	-
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Selpercatinib
Generieke naam:	LOXO-292
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vandetanib
Generieke naam:	-
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	CTIS2023-506782-56-00
EudraCT	EUCTR 2019-001978-2-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04211337
CCMO	NL75905.031.20