

LIBRETTO-432: Een placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd fase 3-onderzoek naar adjuvante behandeling met selpercatinib na definitieve locoregionale behandeling bij deelnemers met RET-fusiepositieve NSCLC fase IB-IIIA

Gepubliceerd: 20-05-2021 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506784-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het vergelijken van de EFS van deelnemers in de primaire analysepopulatie met RET-fusiepositieve NSCLC stadium II-IIIA,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55966

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LIBRETTO-432/J2G-MC-JZJX

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Longkanker

Aandoening

RET fusion-positive, Stage IB-IIIa NSCLC

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Longkanker, NSCLC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Parameter:

-Het vergelijken van de EFS (event-free survival, gebeurtenisvrije overleving) van deelnemers in de primaire analysepopulatie met RET-fusiepositieve NSCLC stadium II-IIIa, behandeld met selpercatinib versus placebo

Resultaat:

-EFS volgens de beoordeling van onderzoeker in de primaire analysepopulatie

Secundaire uitkomstmaten

Parameter:

-Het vergelijken van de EFS van deelnemers in de algemene populatie met RET-fusiepositieve NSCLC stadium IB-IIIa die werden behandeld met selpercatinib versus placebo

Resultaat:

-EFS volgens beoordeling van de onderzoeker bij de algemene populatie

-algehele overleving (AO)

-EFS door blinde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR - blinded independent central review)

-De tijd tot terugkeer van de aandoening op afstand in het centrale zenuwstelsel volgens de beoordeling van de onderzoeker en BICR

-Progressievrij overleven bij de volgende behandelingslijn (PFS2) volgens de beoordeling van de onderzoeker

Parameter:

-Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van selpercatinib versus placebo in de primaire analyse- en de algemene populatie

Resultaat:

-Veiligheid volgens CTCAE v. 5.0 (inclusief maar niet beperkt tot): incidentie en ernst van TEAE's (tijdens de behandeling opgetreden ongewenste voorvallen), SAE's (ernstige ongewenste voorvallen), sterfgevallen en klinische afwijkingen bij laboratoriumonderzoek

Parameter:

- Om de prestaties van RET te beoordelen/evalueren van door de onderzoeker geïdentificeerde laboratoria in vergelijking met een enkele door Lilly aangewezen RET-test.

Resultaat:

- De positief voorspellende waarde van RET-tests van door de onderzoeker geïdentificeerde laboratoria met betrekking tot de door Lilly aangewezen

RET-test

Parameter:

-Het vergelijken van het optreden of de verslechtering van symptomen van NSCLC bij deelnemers die worden behandeld met selpercatinib versus placebo

Resultaat:

-Gemiddelde wijziging ten opzichte van de baseline in de loop der tijd in symptomen van NSCLC zoals gemeten met de NSCLC-SAQ (NSCLC Symptom Assessment Questionnaire - vragenlijst symptoombeoordeling NSCLC)

-Tijd tot het begin of de verergering van de symptomen van NSCLC zoals gemeten met de NSCLC-SAQ

Parameter:

-Om het lichamelijk functioneren te vergelijken van deelnemers die zijn behandeld met selpercatinib versus de placebo

Resultaat:

-Gemiddelde wijziging ten opzichte van de baseline in lichamelijk functioneren zoals gemeten met de vragenlijst EORTC-IL19 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) of de schaal voor lichamelijk functioneren (items 1-5) van de vragenlijst EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 versie 3.0)

-Tijd tot achteruitgang in lichamelijk functioneren zoals gemeten met EORTC-IL19 of de schaal voor lichamelijk functioneren (items 1-5) van de EORTC

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker is de meest voorkomende vorm van kanker en de meest algemene oorzaak van kankerdoden wereldwijd, met 2 miljoen nieuwe gevallen en 1,76 miljoen overlijdens in 2018 (Ferlay et al. 2019). Bij ongeveer 30% van de patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) is sprake van de aandoening in een vroeg stadium (IB-IIIa) (Morgensztern et al. 2010). De opties in standaardzorg voor deze patiënten zijn definitieve locoregionale behandelingen met of zonder adjuvante behandeling, gevolgd door controle tot er sprake is van progressie of terugkeer van de aandoening (NCCN 2020). Bij tot twee derde van deze patiënten treedt terugkeer op en deze patiënten overlijden uiteindelijk aan uitzaaiingen (van den Berg et al. 2015; Grass et al. 2019; Schneider et al. 2020). Als resultaat hiervan is er behoefte aan behandelingen die terugkeer of progressie van de aandoening verder vertragen als vervolg op de momenteel beschikbare definitieve behandeling en adjuvante behandeling. Bovendien doen veel van de adjuvante onderzoeken, hoewel die zich richten op deelnemers na een volledige chirurgische resectie, niets met de on vervulde medische behoefte van patiënten met de aandoening in een vroeg stadium die geen resectie kunnen of zullen ondergaan maar in plaats daarvan definitieve radiotherapie met curatieve intentie ondergaan, waaronder deelnemers met longkanker met mutaties die doelgericht kunnen worden behandeld, zoals RET-fusie (REarranged during Transfection).

Deelnemers met RET-fusiepositieve NSCLC hebben een identificeerbare oncogene driver. In de adjuvante setting krijgen deze deelnemers echter nog steeds dezelfde standaardbehandeling als deelnemers met NSCLC zonder wijziging van de driver, dus definitieve behandeling met of zonder voorafgaande chemotherapie op basis van platina, gevolgd door controle tot de ziekte terugkeert of progressie optreedt.

Gezien de overtuigende activiteit van selpercatinib bij metastatische RET-fusiepositieve NSCLC-patiënten, een beheersbaar veiligheidsprofiel en de groeiende hoeveelheid bewijsmateriaal dat het aanpakken van de onderliggende driver van de ziekte de resultaten kan verbeteren, ongeacht het stadium van de ziekte (Wu et al. 2020), wordt verondersteld dat behandeling met selpercatinib tijdens de controleperiode na voltooiing van behandelingen met curatieve intentie, d.w.z. definitieve locoregionale behandeling (zoals een operatie of radiotherapie) en toepasselijke adjuvante chemotherapie, zoals bepaald door de onderzoeker, de uitkomsten voor patiënten met RET-fusiepositieve NSCLC in

stadium IB-IIIa zal verbeteren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506784-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het vergelijken van de EFS van deelnemers in de primaire analysepopulatie met RET-fusiepositieve NSCLC stadium II-IIIa, behandeld met selpercatinib versus placebo.

Onderzoeksopzet

Onderzoek dat de doeltreffendheid en veiligheid van tweemaal daags (BID) selpercatinib en placebo vergelijkt bij deelnemers met RET-fusiepositieve NSCLC stadium IB-IIIa na afronding van behandelingen met curatieve intentie, d.w.z. definitieve locoregionale behandeling (zoals een operatie of radiotherapie) en toepasselijke adjuvante chemotherapie, zoals bepaald door de onderzoeker.

Er worden maximaal zo'n 170 deelnemers 1:1 gerandomiseerd om ofwel selpercatinib ofwel de placebo te krijgen; dit gebeurt met behulp van de volgende stratificatiefactoren:

- stadium aandoening (stadium IB, stadium II, stadium IIIa)
- voorafgaand aan uiteindelijke behandeling (operatie, radiotherapie)

De onderzoeksbehandeling (selpercatinib of placebo) wordt tweemaal daags toegediend in doorlopende cycli van 28 dagen. De behandeling wordt voortgezet tot terugkeer of progressie van de aandoening, onacceptabele toxiciteit of een andere in het protocol gedefinieerde reden voor het beëindigen van de deelname aan het onderzoek, voor een maximale behandelduur van 3 jaar. Een placebogecontroleerd onderzoek wordt beschouwd als geschikt voor deze populatie omdat de standaardzorg na definitieve behandeling en geschikte adjuvante behandeling voor elke deelnemer controle is. Daardoor zullen deelnemers door hun deelname aan dit onderzoek niet afzien van een bewezen actieve behandeling.

Deelnemers die willekeurig zijn toegewezen aan groep B en die de behandeling voor terugkeer of progressie van hun aandoening (volgens RECIST v. 1.1 en/of histopathologische bevestiging) hebben gestaakt, kunnen in aanmerking komen voor een cross-over naar selpercatinib. Cross-overbehandeling is een optie, naar oordeel van de onderzoeker.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksbehandeling (selpercatinib of placebo) wordt tweemaal daags toegediend in doorlopende cycli van 28 dagen. De behandeling wordt voortgezet tot terugkeer of progressie van de aandoening, onacceptabele toxiciteit of een andere in het protocol

gedefinieerde reden voor het beëindigen van de deelname aan het onderzoek, voor een maximale behandelduur van 3 jaar. Een placebogecontroleerd onderzoek wordt beschouwd als geschikt voor deze populatie omdat de standaardzorg na definitieve behandeling en geschikte adjuvante behandeling voor elke deelnemer controle is. Daardoor zullen deelnemers door hun deelname aan dit onderzoek niet afzien van een bewezen actieve behandeling. Deelnemers die willekeurig zijn toegewezen aan groep B en die de behandeling voor terugkeer of progressie van hun aandoening (volgens RECIST v. 1.1 en/of histopathologische bevestiging) hebben gestaakt, kunnen in aanmerking komen voor een cross-over naar selpercatinib. Cross-overbehandeling is een optie, naar oordeel van de onderzoeker.

Inschatting van belasting en risico

Selpercatinib werd goed verdragen bij alle soorten tumoren die werden onderzocht in LIBRETTO-001 (n=702 deelnemers) met een veiligheidsprofiel dat werd gekenmerkt door herkenbare toxiciteit die kan worden bewaakt, omgedraaid met dosisonderbreking of aangepakt via dosisreductie of concomitante medicatie. Bij 20% of meer van de deelnemers werden TEAE's (tijdens de behandeling opgetreden ongewenste voorvallen) in elke graad gemeld. De meeste gebeurtenissen werden gemeld als lichte graad. De TEAE's (tijdens de behandeling opgetreden ongewenste voorvallen) van graad 3 of 4 die door minstens 5% van de deelnemers zijn gemeld. In totaal 5% van de deelnemers is gestopt door een bijwerking.

Hoewel de onderzoeksprocedures in onderzoek JZJX over het algemeen consistent zijn met de standaardzorg, vinden er in de eerste cycli meer controles plaats van de vitale functies (inclusief bloeddruk), hematologie, leverpanels en electrocardiogrammen (ecg's) om te controleren op mogelijke toxiciteiten die van belang zijn. Daarnaast zal een commissie voor gegevensmonitoring gedurende de looptijd van het onderzoek regelmatig niet-geblindeerde veiligheidsgegevens beoordelen. Deze commissie beoordeelt alle veiligheidsgerelateerde gegevens die voor elke bijeenkomst worden verstrekt om te bepalen of een wijziging in de uitvoering van het onderzoek gerechtvaardigd is met het oog op de veiligheid van de patiënten.

Gezien de grote onervulde behoefte aan aanvullende therapieën voor de behandeling van RET-fusiepositieve NSCLC, het klinische veiligheidsprofiel van selpercatinib en de klinische werkzaamheid die in LIBRETTO-001 is waargenomen bij patiënten met vaste tumoren met een RET-fusie (waaronder NSCLC), ondersteunt de risico-/batenanalyse de evaluatie van selpercatinib in de voorgestelde patiëntenpopulatie.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Island House, Eastgate Business Park, Little Island na
Cork Co.
NL

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Island House, Eastgate Business Park, Little Island na
Cork Co.
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Moet lijden aan histologisch bevestigde NSCLC stadium IB, II of IIIA. De stadiëring gebeurt volgens het stadiëringssysteem voor longkanker in tumoren, klieren en metastasen
- De tumor moet een activerende RET-genfusie vertonen op basis van een polymerasekettingreactie (PCR) of sequencing van de volgende generatie (next generation sequencing of NGS)
- Moet een definitieve locoregionale behandeling met curatieve bedoeling (operatie of radiotherapie) hebben ondergaan voor NSCLC in stadium IB, II of IIIA.
- a. Deelnemers moeten de beschikbare antikankertherapie hebben ondergaan (inclusief chemotherapie of durvalumab) of er niet geschikt voor zijn, op basis van het oordeel van de onderzoeker.

- Patiënten moeten volledig hersteld zijn van de definitieve behandeling (operatie of radiotherapie) alsmede adjuvante behandeling ten tijde van de randomisatie
- Moet een ECOG-prestatiestatusscore hebben van 0 of 1 (ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group)
- Adequate hematologische, hepatische en nierfunctie
- Bereidheid van mannen en vrouwen die kinderen kunnen verwekken of krijgen om conventionele en effectieve anticonceptie in acht te nemen gedurende de looptijd van de behandeling en twee weken daarna. Mannen mogen geen sperma doneren en moeten instemmen met het gebruik van een condoom. Vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen geen borstvoeding geven tijdens de behandeling en gedurende minimaal 2 weken na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Aanvullende mutaties van de oncogene driver van NSCLC, zoals ALK-fusie of activerende mutaties van EGFR - Bewijs van kleincellige longkanker - Klinisch of radiologisch bewijs van terugkeer of progressie van de aandoening na definitieve behandeling - Bekende of vermoede interstitie*le fibrose of interstitie*le longaandoening of voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis waarvoor steroï*den nodig waren - Klinisch significante actieve cardiovasculaire aandoening of voorgeschiedenis van myocardinfarct binnen 6 maanden voorafgaand aan de geplande start van de onderzoeksbehandeling of prolongatie van het QT-interval, gecorrigeerd voor de hartslag met behulp van Fridericia's formule (QTcF) > 470 msec op meer dan e*e*n tijdens de baselineperiode verkregen ecg - Ongecontroleerde infectie met humaan immunodeficië*ntievirus (hiv)-1/2 - Heeft bekende actieve hepatitis B of C - Actieve, ongecontroleerde systemische bacterie*le, virale of fungale besmetting of een ernstige lopende intercurrente ziekte, ondanks optimale behandeling (bijv., hypertensie, diabetes, klinisch actieve diverticulitis, een intra-abdominaal abces, gastro-intestinale obstructie of peritoneale carcinomatose, pericardiale effusie of pleurale effusie). Screening voor chronische aandoeningen is niet nodig - Ingrijpende operatie, exclusief plaatsing van vasculaire toegang, binnen 4 weken vo*o*r de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel - Klinisch significant actief malabsorptiesyndroom of een andere aandoening die de gastro-intestinale absorptie van het onderzoeksgeneesmiddel waarschijnlijk zal beï*nvloeden - Een andere maligniteit, tenzij het niet-melanome huidkanker, carcinoom in-situ van de cervix of een ander carcinoom in situ of een maligniteit die >= 2 jaar eerder is geconstateerd en niet momenteel actief is, betreft - Met een bekende overgevoeligheid voor een van de hulpstoffen van selpercatinib - Eerdere behandeling met selpercatinib of pralsetinib - Het gelijktijdig innemen van medicijnen waarvan bekend is dat ze QTc-prolongatie veroorzaken - Doet momenteel mee met een ander klinisch onderzoek naar een experimenteel geneesmiddel of een ander soort medisch onderzoek dat wetenschappelijk of medisch gezien niet te verenigen is met dit onderzoek. - hebben deelgenomen, in de afgelopen 30 dagen; (3 maanden in het VK), in een klinische studie met een onderzoeksproduct. Als het vorige onderzoeksproduct een lange halfwaardetijd heeft, 5 halfwaardetijden of 30 dagen (3

maanden in het VK), welke van beide langer is, had moeten zijn verstreken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	30-06-2021
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Retsevmo
Generieke naam:	Selpercatinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	08-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2023
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	CTIS2023-506784-33-00
EudraCT	EUCTR2020-005191-35-NL
CCMO	NL76609.091.21