

Een multicenter, gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek met actieve controle van AMG 510 vergeleken met docetaxel voor de behandeling van proefpersonen met eerder behandeld, lokaal gevorderd en niet-reseceerbaar of gemetastaseerd NSCLC met KRAS p.G12C-mutatie.

Gepubliceerd: 05-03-2020 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508214-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair: De werkzaamheid van AMG 510 vergelijken met docetaxel, beoordeeld op grond van progressievrije overleving (PFS) bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56228

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20190009_NSCLC patienten met KRAS p.G12C

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longtumor, lonkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AMG 510, fase 3, niet kleincellige longkanker

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- Progressie zal gebaseerd zijn op geblindeerde onafhankelijke centrale evaluatie (BICR) van ziekterespons volgens RECIST versie 1.1.

Secundaire uitkomstmaten

- Algehele overleving - gedefinieerd als tijd vanaf randomisatie tot overlijden ongeacht de oorzaak.
- ORR wordt beoordeeld aan de hand van BICR
- Dyspneu wordt gemeten aan de hand van QLQ-LC13
- Hoest wordt gemeten aan de hand van QLQ LC13
- Pijn op de borst wordt gemeten aan de hand van QLQ-LC13

Zie sectie 3 van het protocol.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker is wereldwijd de meest voorkomende kankervorm die bij zowel mannen als vrouwen voorkomt (statistieken WHO, 2018), en het overlevingspercentage na 5 jaar voor gevorderd NSCLC is laag (tussen 6% en 33%, afhankelijk van het stadium (American Cancer Society, 2019).

De rol van KRAS-mutaties in menselijke vormen van kanker is al decennia bekend, maar het is nog niet gelukt om met succes een antikankertherapie te ontwikkelen die zich specifiek richt tegen KRAS-mutaties, grotendeels omdat het eiwit niet kon worden getraceerd door kleine moleculen voor remming (McCormick, 2016). AMG 510 is een kleine molecule die het gemuteerde eiwit KRAS G12C specifiek en onomkeerbaar remt. In niet-klinische onderzoeken met AMG 510 is de remming van groei en regressie aangetoond van cellen en tumoren die KRAS p.G12C dragen, en klinisch onderzoek 20170543 heeft de antitumoractiviteit van AMG 510 bij KRAS p.G12C-gemuteerd NSCLC aangetoond. Deze gegevens wijzen erop dat remming van KRAS G12C therapeutisch voordeel kan hebben voor proefpersonen met kanker die door KRAS p.G12C wordt aangedreven. Het doel van onderzoek 20190009 is dan ook het evalueren van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van AMG 510 vergeleken met docetaxel bij proefpersonen met eerder behandeld, lokaal gevorderd en niet-reseceerbaar of gemetastaseerd NSCLC met KRAS p.G12C-mutatie. De beoogde populatie bestaat uit proefpersonen met pathologisch gedocumenteerde, lokaal gevorderde niet-reseceerbare of gemetastaseerde longmaligniteit met KRAS p.G12C-mutatie geïdentificeerd aan de hand van moleculair onderzoek en geen andere eerder geïdentificeerde 'driver'-mutatie (bijv. epidermale groeifactorreceptor [EGFR] of anaplastisch lymfoom kinase [ALK]-fusie).

Amgen is van mening dat docetaxel het geschikte vergelijkingsmiddel voor dit onderzoek is omdat:

- Docetaxel is geïndiceerd voor de behandeling van NSCLC bij patiënten met ziekteprogressie na checkpointremmer en platinabevattende doublet therapie, en het regionaal goed verkrijgbaar is.
- Alternatieve opties zijn niet overal beschikbaar of zouden alleen goed kunnen worden gebruikt in een beperktere populatie van jongere, gezondere patiënten.
- Vergeleken met de totale populatie van patiënten met NSCLC, hebben de in dit onderzoek geïnccludeerde proefpersonen een betere functionele status (ECOG status * 1). Het sterftecijfer van docetaxel in klinische onderzoeken was verhoogd onder proefpersonen met ECOG status 2. Omdat AMG 510 naar verwachting beter wordt verdragen dan docetaxel, zal inclusie van proefpersonen met een betere functionele status naar verwachting de verdraagbaarheid van docetaxel in de controlegroep maximaliseren vergeleken met AMG 510.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508214-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair: De werkzaamheid van AMG 510 vergelijken met docetaxel, beoordeeld op grond van progressievrije overleving (PFS) bij eerder behandelde proefpersonen met KRAS p.G12C-gemuteerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Belangrijkste secundair:

- De werkzaamheid van AMG 510 vergelijken met docetaxel, beoordeeld op grond van: Algemene overleving (OS) Objectief responspercentage (ORR)
- De door de patiënt gemelde uitkomsten (PRO) vergelijken, beoordeeld op grond van: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of life Questionnaire Core 13 (EORTC QLQ-LC13) en European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)

Zie sectie 3 van het protocol.

Onderzoekopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd fase 3-onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van AMG 510 vergeleken met docetaxel bij proefpersonen met eerder behandeld, lokaal gevorderd en niet-reseceerbaar of gemetastaseerd NSCLC met KRAS p.G12C-mutatie. Dit onderzoek zal wereldwijd in ongeveer 290 centra worden uitgevoerd. Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode, een behandelingsperiode, veiligheidsfollow-up en een langdurige follow-upperiode. Zie paragraaf 8.1.6 en paragraaf 8.1.7 voor behandeling met AMG 510 en docetaxel die verder gaat dan radiologische progressie. Zie sectie 8.1.8. voor crossover. Er worden ongeveer 330 eerder behandelde proefpersonen met lokaal gevorderd en niet-reseceerbaar of gemetastaseerd NSCLC met centraal bevestigde KRAS p.G12C-mutatie geïnccludeerd.

Proefpersonen moeten documentatie hebben van KRAS p.G12C-mutatie geïdentificeerd aan de hand van centrale laboratoriumbepaling met de Qiagen KRAS therascreen® KRAS Rotor-Gene Q (RGQ) PCR Kit in onderzoek 20190294 van Amgen of via dit protocol. De proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 voor ofwel AMG 510 ofwel docetaxel en gestratificeerd op basis van het aantal eerdere behandelingslijnen voor gevorderde ziekte (1 versus 2 versus > 2), ras (Aziatisch versus niet-Aziatisch), en betrokkenheid van het CZS in de voorgeschiedenis (aan- of afwezig).

Zoals ontworpen, zal de proef niet worden beëindigd bij PFS-analyses en zullen proefpersonen worden gevolgd voor OS-gegevens totdat het beoogde aantal gebeurtenissen is bereikt om OS-analyses mogelijk te maken en een robuuste beschrijving van de totaliteit van de gegevens.

Onderzoeksproduct en/of interventie

AMG510 toediening vs toediening docetaxel

Inschatting van belasting en risico

Het 'first in human'-onderzoek 20170543 wees uit dat AMG 510 goed werd verdragen in de onderzochte dosissterkten van 180 mg QD tot 960 mg QD. Uitgaande van niet-klinische toxiciteitsonderzoeken met AMG 510, is de belangrijkste veiligheidsinformatie die in klinische onderzoeken met AMG 510 moet worden gecontroleerd renale toxiciteit, anemie, leukocytose en splenomegalie. De klinische tekenen en symptomen van deze toxiciteiten die zijn waargenomen in niet-klinische onderzoeken worden (naast relevante laboratoriumparameters) gecontroleerd gedurende het onderzoek om mogelijke risico's voor proefpersonen tot het uiterste te beperken.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
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 of pathologisch gedocumenteerd, lokaal gevorderd en niet-reseceerbaar of gemetastaseerd NSCLC.

104. Documentatie van KRAS p.G12C-mutatie moet voorafgaand aan inclusie zijn bevestigd aan de hand van centrale bepaling via het huidige protocol of er moet documentatie zijn van KRAS p.G12C-mutatie door onderzoek 20190294 van Amgen.

105. Proefpersonen hebben ten minste 1 eerdere systemische behandeling voor lokaal gevorderde en niet-reseceerbare of gemetastaseerde ziekte gevolgd en hebben daarop of daarna ziekteprogressie of -recidief gehad. Eerdere behandeling moet een platinabevattende doublet chemotherapie en checkpointremmer voor gevorderde of gemetastaseerde ziekte bevatten, gegeven als één behandellijn of als afzonderlijke behandellijnen tenzij de proefpersoon een medische contra-indicatie voor een van de vereiste therapieën heeft. Als de proefpersoon een medische contra-indicatie heeft voor een vereiste therapie, dan mag de proefpersoon alleen worden geïnccludeerd nadat de onderzoeker de medische monitor van Amgen heeft geraadpleegd en deze laatste de inclusie heeft goedgekeurd.

a) Adjuvante therapie telt als een behandellijn als de proefpersoon ziekteprogressie heeft gehad tijdens of binnen 6 maanden na toediening van de adjuvante therapie.

a) Bij lokaal gevorderd en niet-reseceerbaar NSCLC telt eerdere curatief bedoelde multimodale therapie als een behandellijn als er sprake is van ziekteprogressie tijdens of binnen 6 maanden na afloop. Als chemoradiotherapie wordt gevolgd door een geplande systemische therapie zonder gedocumenteerde progressie tussen chemoradiotherapie en systemische therapie, telt de gehele behandelkuur als één lijn van behandeling.

c) Onderhoudstherapie na platinabevattende doublet chemotherapie wordt niet beschouwd als een afzonderlijke behandellijn.

106. Voorafgaand aan inclusie moeten proefpersonen een gearcheveerd weefselmonster van hun tumor hebben dat maximaal 5 jaar geleden is afgenomen, of bereid zijn om voorafgaand aan de behandeling een tumorbiopsie van weefsel te ondergaan.

107. Meetbare ziekte volgens de RECIST v1.1 criteria. Eerder bestraalde laesies worden niet beschouwd als meetbaar tenzij ze zich verder hebben ontwikkeld na de bestraling.

108. ECOG functionele status van < 1

109. Toereikende hematologische laboratoriumbepalingen, gedefinieerd als het volgende in de 10 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling:

110. Levensverwachting van > 3 maanden, naar het oordeel van de onderzoeker.

Zie sectie 5.1 van het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen hebben eerder docetaxel gekregen in geval van niet-reseceerbare of gemetastaseerde tumoren (inclusief proefpersonen die eerder docetaxel in de eerste lijn kregen voor gemetastaseerde ziekte, maar exclusief proefpersonen die eerder docetaxel neoadjuvant of adjuvant kregen en geen ziekteprogressie hadden in de 6 maanden na afloop van de behandeling).

202. Combinatie van kleincellige longkanker of combinatie NSCLC in de histologie.

203. Eerder geïdentificeerde 'driver'-mutaties (volgens de lokale richtlijnen) anders dan KRAS p.G12C waarvoor een goedgekeurde therapie beschikbaar is (EGFR, ALK enz).

204. Actieve hersenmetastasen. Proefpersonen bij wie hersenmetastasen zijn gereseceerd of die bestralingstherapie hebben gevolgd van de hersenen die minimaal 4 weken (of stereotactische radiochirurgie die ten minste 2 weken eindigt) voorafgaand aan onderzoeksdag 1 eindigde, zijn geschikt als ze aan alle volgende criteria voldoen:

a) residuele neurologische verschijnselen graad < 2 ; b) op stabiele dosis dexamethason of equivalent gedurende minimaal 2 weken, indien van toepassing; en c) MRI ter nacontrole uitgevoerd in de 30 dagen voorafgaand aan inclusie waarop geen progressie of nieuwe laesies te zien zijn.

Actieve hersenmetastasen worden gedefinieerd als: onbehandelde hersenlaesies (nieuw of progressie) en/of symptomatische hersenletsels (symptomen zoals bepaald door de onderzoeker), aanwezig op het moment van toelating tot de studie.

205. Leptomeningeale ziekte.

206. Ongecontroleerde pleura-effusie, pericardeffusie, of ascites waarvoor herhaaldelijke drainageprocedures nodig zijn met een hogere frequentie dan maandelijks. Proefpersonen met PleurX-katheter kunnen in aanmerking worden genomen voor het onderzoek met goedkeuring van de medische monitor.

-Andere medische aandoeningen, eerdere/gelijktijdige behandeling, ervaring met eerdere/gelijktijdige klinische onderzoeken en andere exclusies staan vermeld op protocolpagina 52-55

Zie sectie 5.2 van het protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-06-2020
Aantal proefpersonen:	56
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AMG510
Generieke naam:	AMG510
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxetere
Generieke naam:	Docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2020
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2023
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

CTIS

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

CTIS2023-508214-42-00

EUCTR2019-003582-18-NL

NCT04303780

NL72293.028.20