

Een prestatie-evaluatieonderzoek voor het testen van DNA dat is geëxtraheerd uit biopsiemonsters van tumorweefsel of plasma, met behulp van de therascreen® EGFR Plus RGQ PCR-kit, van proefpersonen met niet-kleincellige longkanker, die worden gescreend voor opname in de klinische studie van Taiho Oncology, Inc. (Protocol nr. 10073010).

Gepubliceerd: 07-05-2024 Laatste bijgewerkt: 25-05-2024

Voor Taiho's onderzoek (medicijnonderzoek): Primaire doelen: • Fase 1 dosisescalatie: Om de veiligheid te onderzoeken en de aanbevolen Fase 2 dosis (RP2D) en doseringsschema van TAS3351 te bepalen. • Fase 1 dosisuitbreiding: om de werkzaamheid van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56744

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Monsters testen met de therascreen EGFR Plus RGQ PCR Kit.

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Longkanker, niet-kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: QIAGEN

Overige ondersteuning: Taiho.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: C797-mutatie, EGFR, NSCLC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van het fase 1-dosisescalatiegedeelte van deze studie is het identificeren van de RP2D op basis van veiligheid en voorlopige antitumoractiviteit die als standaard wordt waargenomen voor fase 1, eerst in studies bij mensen.

Het primaire eindpunt van de fase 1-dosisuitbreiding en het fase 2-gedeelte is het totale responspercentage (ORR), beoordeeld door Independent Central Review (ICR) volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1.

ORR is een klinisch betekenisvol en door regelgevende instanties geaccepteerd eindpunt voor onderzoeken bij patiënten met EGFRmt NSCLC in de latere lijn. ORR zal worden beoordeeld door ICR om mogelijke vooroordelen van de onderzoeker te voorkomen en om de validiteit van de waargenomen ORR-resultaten te vergroten.

Secundaire uitkomstmaten

Als een belangrijk secundair doel zal deze studie de duur van de respons (DoR) bevatten zoals beoordeeld door ICR om de duurzaamheid van de reacties te evalueren. Duurzaamheid van reacties wordt beschouwd als een sleutelfactor om te bepalen of een waargenomen ORR klinisch relevant is.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 10%-15% van de blanke patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) en tot 50% van de Oost-Aziatische patiënten met NSCLC hebben tumoren die een epidermale groeifactorreceptor (EGFR) activerende mutaties herbergen (d.w.z. L858R of exon 19 deletiemutaties). De huidige zorgstandaard voor deze patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC is behandeling met een EGFR-tyrosinekinaseremmer (TKI). Verschillende klinische fase 3-onderzoeken hebben de rol van eerste generatie (gefitinib en erlotinib) en tweede generatie (afatinib en dacomitinib) EGFR TKI's als eerstelijnsbehandeling met vergelijkbare mediane responspercentages van 70%-75% en progressievrije overleving vastgesteld (PFS) variërend van 10-14 maanden, wat een significante verbetering was in vergelijking met op platina gebaseerde chemotherapie. Het meest voorkomende resistentiemechanisme tegen EGFR-TKI's van de eerste en tweede generatie is de opkomst van T790M EGFR-kinasedomeinmutaties. Meer recentelijk vertoonde de derde generatie EGFR TKI osimertinib actief tegen T790M EGFRmt superieure werkzaamheid in vergelijking met erlotinib, met verbeterde PFS (18,9 versus 10,2 maanden) en totale overleving (OS) (38,6 versus 31,8 maanden).

Ondanks dat EGFR-TKI's van de derde generatie zeer effectief zijn bij geavanceerde EGFRmt-NSCLC, treedt onvermijdelijk resistentie tegen EGFR-TKI's op, wat leidt tot ziekteprogressie. De huidige behandelingsopties voor EGFRmt NSCLC-patiënten die progressie maken op behandeling met EGFR TKI's van de derde generatie zijn beperkt. Chemotherapie met pemetrexed alleen of in combinatie met cisplatine wordt momenteel als standaardbehandeling beschouwd. Het gerapporteerde klinische resultaat is echter slecht met ongeveer 25% ORR en mediane PFS van ongeveer 3 maanden na osimertinib. Een van de meest voorkomende resistentiemechanismen tegen EGFR-TKI's van de derde generatie is een verworven C797S EGFR-mutatie die wordt waargenomen bij 10%-25% van de NSCLC-patiënten die progressie vertonen op osimertinib.

Studie 10073010 is een eerste fase 1/2-studie bij mensen, uitgevoerd door Taiho Oncology Inc, die is ontworpen om de RP2D en werkzaamheid van TAS3351 te bepalen bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) die een verworven C797S EGFR-mutatie.

TAS3351 is een nieuwe EGFR TKI van de vierde generatie die is ontworpen om drievoudig gemuteerde EGFR krachtig te remmen bij NSCLC-patiënten. Naast zijn activiteit tegen EGFR-sensibiliserende mutaties (bijv. L858R- of exon 19-deletiemutaties) en de verworven T790M-resistente EGFRmt, remt TAS3351 ook C797S EGFRmt waargenomen bij patiënten die progressie maken op derde generatie EGFR TKI's, terwijl EGFR wild-type wordt gespaard. In niet-klinische onderzoeken toonde TAS3351 in vitro en in vivo dosisafhankelijke activiteit aan in NSCLC-modellen met gelijktijdig optreden van sensibiliserende EGFRmt en T790M/C797S EGFRmt (gegevens beschikbaar). Bovendien is aangetoond dat TAS3351 hersenpenetrerend is in niet-klinische modellen. Ongeveer 25%-40% van de patiënten met NSCLC ontwikkelt hersenmetastasen en vanwege de beperkte behandel mogelijkheden blijft de prognose van patiënten met hersenmetastasen slecht. TAS3351 zou dus ook een nieuwe behandelingsoptie kunnen bieden voor patiënten met EGFR-gedereguleerde NSCLC die hersenmetastasen hebben. Op basis van deze resultaten wordt verwacht dat TAS3351 antitumoractiviteit zal hebben bij NSCLC-patiënten met tumoren die een verworven C797S EGFRmt herbergen, een populatie met een on vervulde medische behoefte.

Mutaties in het EGFR-oncogen worden aangetroffen bij menselijke kankers. De aanwezigheid van deze mutaties correleert met de respons op bepaalde therapieën met tyrosinekinaseremmers bij patiënten met niet-kleincellige longkanker. Dergelijke mutaties in het EGFR-oncogen zijn aanwezig in de algemene populatie van patiënten met NSCLC met een frequentie van ongeveer 10% bij patiënten uit de VS, Europa of Australië en tot 30% bij patiënten uit Japan en Taiwan.

De thescreen EGFR Plus RGQ PCR-kit is een real-time PCR-test (polymerasekettingreactie) voor de detectie van 42 mutaties in het aan EGFR-kanker gerelateerde gen met behulp van ARMS (Amplification Refractory Mutation System) en PCR-klemtechnologieën voor kwalitatieve detectie en identificatie van mutaties in het EGFR-gen; exons 18, 19, 20 en 21. Hoewel zowel FFPE- als plasmamonsters kunnen worden gebruikt, genereert alleen plasma een semi-kwantificering van deze mutaties. De kit maakt de semi-kwantificatie mogelijk van G719X (X = A, S of C; exon 18), T790M (exon 20), C797Sa en C797Sb (exon 20), S768I (exon 20), L858R (exon 21), en L861Q (exon 21) in DNA-monsters geëxtraheerd uit menselijk plasma.

Doel van het onderzoek

Voor Taiho's onderzoek (medicijnonderzoek):

Primaire doelen:

- Fase 1 dosisescalatie: Om de veiligheid te onderzoeken en de aanbevolen Fase 2 dosis (RP2D) en doseringsschema van TAS3351 te bepalen.

- Fase 1 dosisuitbreiding: om de werkzaamheid van TAS3351 te onderzoeken.
- Fase 2: Beoordelen van de werkzaamheid van TAS3351.

Voor het onderzoek van QIAGEN (apparaatonderzoek)

Het primaire doel is het aantonen van de effectiviteit van de EGFR Plus-test bij het identificeren van de populatie met C797S EGFRmt voor het klinische onderzoek, zoals gemeten aan de hand van de werkzaamheid van het apparaat en het medicijn in combinatie. De werkzaamheid zal worden vastgesteld op basis van het algehele responspercentage (ORR) zoals gedefinieerd in Taiho's klinische onderzoek 10073010.

Onderzoeksopzet

Geneesmiddelenstudie

Studie 10073010 is een eerste fase 1/2-studie bij mensen, uitgevoerd door Taiho Oncology Inc, die is ontworpen om de RP2D en werkzaamheid van TAS3351 te bepalen bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) die een verworven C797S EGFR-mutatie. Het onderzoek zal bestaan uit 3 delen:

- Deel A1: Fase 1 dosisescalatie

De fase 1 dosisescalatie is ontworpen om 6 dosisniveaus van TAS3351 van 50 tot 700 mg/dag te evalueren met behulp van een Bayesiaans Optimaal Interval (BOIN) ontwerp. Het BOIN-ontwerp maakt gebruik van vooraf gespecificeerde steekproefgroottes en isotone regressie om informatie over doses te bundelen, wat resulteert in een efficiëntere statistische schatting van de MTD dan een standaard 3+3-ontwerp.⁹ Het Bayesiaanse Optimal Interval (BOIN)-ontwerp heeft een beoogde DLT-snelheid van 30 % en een acceptabel DLT-interval van 24%-36%. De beslissing om de dosis van TAS3351 te escaleren of de-escaleren zal gebaseerd zijn op de cumulatieve DLT-snelheid op het huidige dosisniveau en de vooraf bepaalde DLT-snelheidsdrempel voor dosisescalatie/de-escalatiegrenzen zoals gedefinieerd door het BOIN-model. TAS3351 zal eenmaal daags (QD) worden toegediend in een cyclus van 21 dagen met een startdosis van 50 mg QD en verhoogd op basis van verdraagbaarheid voor patiënten met een EGFR-mutatie, met overweging van lagere verhogingen dan gepland als klinisch relevante toxiciteit wordt waargenomen (tussenliggende dosisniveaus). In het geval van onaanvaardbare toxiciteiten op dosisniveau 1, kunnen lagere dosisniveaus worden onderzocht (bijv. dosisniveau -1). Als PK-, farmacodynamische en/of veiligheidsgegevens aangeven, kan een tweemaal daagse (BID) dosering van TAS3351 worden onderzocht. Om het farmacokinetische profiel van TAS3351 op de juiste manier te karakteriseren, zal er een farmacokinetische inleiding zijn met een enkele toediening van TAS3351 gevolgd door farmacokinetische bemonstering 3 dagen voorafgaand aan de start van de continue dagelijkse dosering van TAS3351 voor patiënten die deelnamen aan de dosisescalatie Deel A1

alleen.

- Deel A2: Fase 1 Backfill-patiënten

Wanneer in Deel A1 is vastgesteld dat een dosisniveau veilig is en voorlopige antitumoractiviteit is waargenomen, kunnen maximaal 10 extra patiënten worden ingeschreven voor dat dosisniveau (voor een totaal van maximaal 20 aanvullingspatiënten). Een dosis wordt in deel A1 als veilig beschouwd als er een acceptabele DLT-snelheid is in dat dosisniveau volgens het BOIN-ontwerp. Antitumoractiviteit wordt gedefinieerd als bewijs van tumorkrimp bij ten minste één van de patiënten bij dat dosisniveau.

Als er geen voorlopige antitumoractiviteit wordt waargenomen in deel A1, kan het geheel van niet-klinische in vitro- en in vivo-gegevens, evenals klinische farmacokinetische gegevens, worden gebruikt om de selectie van dosisniveau(s) voor "aanvullende" patiënten te informeren. Dit omvat IC50-waarden van verschillende in-vitrotesten en/of de totale blootstelling van TAS3351 en zijn actieve metabooliet geassocieerd met tumorkrimp in preklinische xenograft-muismodellen die moeten worden gebruikt als drempelwaarden voor respectievelijk gerichte effectieve C_{min} en/of AUC. De blootstelling in verband met niet-klinische activiteit is een totale TAS3351 en TAS-05-14317 C_{min} van 40,3 nM. Klinische PK-simulatie zal worden toegepast op projectdoseringsregime(s) waarmee de beoogde drempel(s) kunnen worden bereikt. De doses die in het A2-deel van het onderzoek worden onderzocht, zullen in overleg tussen de onderzoekers en de sponsor worden gekozen op basis van de bovenstaande veiligheids- en werkzaamheidscriteria, evenals een beoordeling van de PK-gegevens. "Backfill"-patiënten die zijn ingeschreven, moeten een tumor hebben die een C797S EGFRmt herbergt. De aanvullende informatie van deze aanvullende patiëntengroepen zal de hoeveelheid veiligheids- en voorlopige antitumoractiviteitsgegevens voor TAS3351 bij potentiële actieve dosisniveaus verbreden om de selectie van de RP2D van TAS3351 te informeren.

- Deel B: Fase 1 dosisuitbreiding

Het fase 1-dosisuitbreidingsgedeelte van de studie zal worden gestart nadat een RP2D en een doseringsschema zijn geïdentificeerd in deel A. NSCLC-patiënten met C797S EGFRmt zullen worden ingeschreven om de werkzaamheid te onderzoeken en de veiligheid van TAS3351 op de RP2D in een grotere patiëntenpopulatie. Bovendien kan een tweede dosisniveau van TAS3351 worden geëvalueerd in een extra cohort van patiënten in deel B als veelbelovende antitumoractiviteit wordt waargenomen bij een ander lager TAS3351-dosisniveau tijdens deel A. In dit geval worden patiënten die deelnemen aan deel B gerandomiseerd op een 1:1 verhouding tussen de twee behandelingsarmen om de optimale RP2D van TAS3351 te evalueren op basis van een vergelijkende analyse waarbij rekening wordt gehouden met de totaliteit van waargenomen werkzaamheids- en veiligheidsgegevens.

De resultaten van deel B zullen de RP2D van TAS3351 bevestigen en zullen naar

verwachting, in combinatie met de "Backfill"-patiënten uit deel A2, het proof of concept opleveren voor de werkzaamheid van TAS3351 bij NSCLC-patiënten met de C797S EGFRmt. Op basis van deze resultaten zal het fase 2 deel van deze studie worden gestart.

Veiligheidsgegevens zullen worden samengevat aan het einde van Deel A en B, en deze resultaten zullen worden voorgelegd aan alle EU-lidstaten met onderzoekslocaties die aan dit onderzoek deelnemen. De veiligheidssamenvattingen bevatten minimaal de gegevens over het bepalen van de dosis, de dosis die is geselecteerd voor de volgende onderzoeksfase en alle veiligheidsgegevens.

Daarnaast kunnen door een amendement verdere cohorten worden toegevoegd om de activiteit van TAS3351 in verdere subgroep(en) van patiënten te onderzoeken op basis van activiteit waargenomen in de dosisescalatie in deel A en/of opkomende wetenschappelijke gegevens. Dit kan een extra cohort omvatten voor EGFRmt NSCLC-patiënten met hersenmetastasen om de werkzaamheid van TAS3351 tegen CZS-metastasen of tegen een ander type EGFRmt te onderzoeken, als veelbelovende resultaten worden waargenomen tijdens deel A van deze studie.

- Deel C: Fase 2 D

Het fase 2-deel van de studie zal een open-label, eenarmige, fase 2-studie zijn om de veiligheid en werkzaamheid van TAS3351 te beoordelen bij NSCLC-patiënten in een gevorderd stadium met C797S EGFRmt die progressie vertoonden na een eerdere behandeling met een andere EGFR-remmer. Patiënten krijgen TAS3351 volgens de RP2D en het doseringsschema bevestigd in Deel B en worden beoordeeld op ORR op basis van RECIST v1.1 door Independent Central Review (ICR) als het primaire eindpunt. Een belangrijk secundair eindpunt van dit deel van het onderzoek is de duur van de respons (DoR) door ICR.

Apparaatstudie:

De therascreen EGFR Plus RGQ PCR-kit zal worden gebruikt om monsters in de delen A2, B en C hierboven prospectief te testen om patiënten te selecteren die geen lokale resultaten beschikbaar hebben voor verdere screening voor deelname aan het klinische onderzoek TAS3351 en om de lokale resultaten voor patiënten te bevestigen die deze lokale resultaten beschikbaar hebben. De test zal ook worden gebruikt om monsters uit deel A1 hierboven achteraf te testen.

Inschatting van belasting en risico

Alle patiënten zullen een screeningbezoek ondergaan om er zeker van te zijn dat ze in aanmerking komen voor het onderzoek.

Fase 1:

Na het screeningsbezoek zal er een PK Lead-In-periode zijn voor patiënten in deel A1 van het onderzoek, waarin zij een lichamelijk onderzoek zullen

ondergaan, vitale functies zullen afnemen, bloed zullen afnemen voor chemie, hematologie en stollingstests, een urinemonster zullen afnemen en laat bloed afnemen voor PK-analyse en maak ECG's.

Na deze periode verloopt het onderzoek in cycli van 21 dagen. Er zijn meer bezoeken in cyclus 1 dan daaropvolgende cycli.

In cyclus 1 zijn er 3 bezoeken (cyclus 1 dag 1, dag 8 en dag 15). Bij al deze bezoeken zullen de vitale functies van de patiënten worden afgenomen en zal bloed worden afgenomen voor chemische en hematologische tests. Tijdens 2 van deze bezoeken zullen de patiënten een lichamelijk onderzoek ondergaan, bloed laten afnemen voor chemie en hematologie, een zwangerschapstest ondergaan (voor WOCBP) en bloed laten afnemen voor PK-analyse en ECG's. Tijdens een van deze bezoeken (dag 1) zullen patiënten ook bloed laten afnemen voor stolling, een urinemonster geven en bloed laten afnemen voor het testen van cfDNA-biomarkers.

In cyclus 2 zijn er 2 bezoeken (cyclus 2 dag 1 en dag 8). Bij beide bezoeken zullen de vitale functies van de patiënten worden afgenomen en zal er bloed worden afgenomen voor scheikundig en hematologisch onderzoek. Op een van de bezoeken (dag 1) zullen patiënten een lichamelijk onderzoek ondergaan, bloed laten afnemen voor chemie, hematologie en stolling, zwangerschapstests ondergaan (voor WOCBP), een urinemonster geven, ECG's laten maken, bloed laten afnemen voor PK testen en bloed laten afnemen voor het testen van cfDNA-biomarkers.

In cyclus 3 en daarna hoeven patiënten alleen op de eerste dag van elke cyclus te komen (d.w.z. cyclus 3, dag 1). Bij dit bezoek zullen patiënten een lichamelijk onderzoek ondergaan, hun vitale functies laten afnemen, bloed afnemen voor chemie, hematologie en stolling, ze zullen een zwangerschapstest ondergaan (voor WOCBP) en een urinemonster afnemen. Ze zullen ook een PK-monster laten afnemen (alleen cyclus 3), ECG's laten uitvoeren, een ECHO- of MUGA-scan laten uitvoeren en een bloedmonster afgeven voor het testen van cfDNA-biomarkers.

Patiënten kunnen meer bezoeken krijgen, afhankelijk van hoe lang ze in het onderzoek blijven.

Gedurende deze cycli is er een optioneel biopsiemonster dat patiënten op elk moment kunnen indienen en patiënten zullen elke 6 weken na C1D1 een radiologische tumorbeoordeling ondergaan (of na 12 maanden, dit wordt elke 9 weken).

Fase 2:

Na het screeningsbezoek beginnen patiënten met cyclus 1. In cyclus 1 zijn er 2 bezoeken (cyclus 1, dag 1 en dag 8). Bij beide bezoeken zullen de vitale functies van de patiënten worden afgenomen en zal er bloed worden afgenomen voor hematologie en chemie. Tijdens een van de bezoeken (dag 1) zullen patiënten ook een lichamelijk onderzoek ondergaan, een urinemonster afgeven,

een zwangerschapstest (voor WOCBP), bloed afnemen voor hematologie, chemie en stolling, evenals bloed afnemen voor PK-monsters, ECG's, en bloed afgenomen voor het testen van cfDNA-biomarkers.

In cyclus 2 en daarna hoeven patiënten alleen op de eerste dag van elke cyclus te komen (d.w.z. cyclus 2, dag 1). Bij dit bezoek zullen patiënten een lichamelijk onderzoek ondergaan, hun vitale functies laten afnemen, bloed afnemen voor chemie, hematologie en stolling, ze zullen een zwangerschapstest ondergaan (voor WOCBP) en een urinemonster afnemen. Ze zullen ook een PK-monster laten afnemen (alleen cyclus 2 en 3), ECG's laten maken en een bloedmonster afgeven voor het testen van cfDNA-biomarkers.

Patiënten kunnen meer bezoeken krijgen, afhankelijk van hoe lang ze in het onderzoek blijven.

Gedurende deze cycli is er een optioneel biopsiemonster dat patiënten op elk moment kunnen indienen en patiënten zullen elke 6 weken na C1D1 een radiologische tumorbeoordeling ondergaan (of na 12 maanden, dit wordt elke 9 weken).

Contactpersonen

Publiek

QIAGEN

Germantown Rd. 19300
Germantown 20874
US

Wetenschappelijk

QIAGEN

Germantown Rd. 19300
Germantown 20874
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. Geef schriftelijke geïnformeerde toestemming
2. ≥ 18 jaar oud (of voldoet aan de wettelijke definitie van het land voor wettelijke volwassen leeftijd, welke groter is)
3. Histologisch of cytologisch bevestigd, lokaal gevorderd, niet-reseceerbaar of metastatisch NSCLC
4. Heeft de volgende eerdere behandeling ondergaan en niet meer dan 2 lijnen eerder cytotoxisch chemotherapie voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziektesetting:
 - A. Deel A1 (Fase 1 dosisescalatie): zorgstandaard (SOC) die beschikbaar is voor de patiënt, tenzij gecontra-indiceerd of ondraaglijk voor de patiënt
 - B. Deel A2: Voortgang op derde generatie EGFR TKI (bijv. osimertinib, lazertinib) en al dan niet in aanmerking komen voor op platina gebaseerde chemokuren of andere gerichte goedgekeurde therapieën in het geval van off-target wijzigingen.
 - C. Deel B en C: Voortgang op de derde generatie EGFR TKI (bijv. Osimertinib, lazertinib)
5. Heeft de volgende EGFRmt-status zoals bepaald door een CLIA-gecertificeerde (VS), lokaal gecertificeerd (buiten de VS), of het centrale onderzoekslaboratorium op basis van tumorweefsel of plasma-cfDNA:
 - A. Deel A1 (fase 1 dosisescalatie): elke EGFRmt
 - B. Delen A2, B en C: Elke sensibiliserende EGFRmt en een bevestigde C797S EGFRmt(Opmerking: geen T790M EGFRmt vereist)
6. Heeft tumorweefsel beschikbaar verzameld na progressie op de meest recente

systemische EGFR

TKI-behandeling in een voldoende hoeveelheid om analyse van de EGFRmt-status door de

Het centrale laboratorium van de sponsor (alleen optioneel voor Deel A1).

Raadpleeg het Laboratorium

Handleiding voor details.

7. Heeft meetbare ziekte volgens RECIST v1.1 (optioneel voor patiënten in deel A1)

8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus 0 of 1

9. Adequate orgaanfunctie zoals gedefinieerd door de volgende criteria:

A. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$

B. Aantal bloedplaatjes $\geq 100.000/mm^3$ ($\geq 100 \times 10^9/l$); laatste transfusie van bloedproducten

moet ≥ 2 weken vóór aanvang van de studiebehandeling zijn.

C. Hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl

D. Alanineaminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) $\leq 3,0 \times$ boven

limiet van normaal (ULN); als leverfunctieafwijkingen te wijten zijn

aan de onderliggende lever

metastase, ASAT en ALAT $\leq 5,0 \times$ ULN

e. Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN, of $\leq 3,0 \times$ ULN voor patiënten met het syndroom van Gilbert

F. Creatinineklaring (CrCl) (berekende of gemeten waarde): ≥ 50 ml/min. Voor berekende CrCl, gebruik de Cockcroft-Gault-formule

G. Kaliumbloedspiegels $\geq 3,0$ mmol/L

10. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) moeten een negatieve serumzwangerschapstest hebben

vooraangaand aan toediening van de eerste dosis studiebehandeling. Vrouwelijke patiënten zijn dat niet

beschouwd als in de vruchtbare leeftijd als ze postmenopauzaal zijn (geen menstruatie voor

12 maanden zonder alternatieve medische oorzaak) of permanent steriel (hysterectomie,

bilaterale salpingectomie of bilaterale ovariëctomie).

11. Zowel mannen als vrouwen met reproductief potentieel moeten ermee instemmen om zeer effectieve geboorte te gebruiken

controle gedurende de hele studie en in ieder geval voor:

* 6 maanden na de laatste dosis studiebehandeling voor vrouwen

* 3 maanden na de laatste dosis studiebehandeling voor mannen

of langer, op basis van lokale vereisten

Naast het bovenstaande moeten patiënten in Frankrijk aan het volgende criterium voldoen:

12. Aangesloten bij een socialezekerheidsstelsel of begunstigde zijn van een gelijkwaardig stelsel van

patiëntenzorg zoals van toepassing volgens de lokale regelgeving in Frankrijk.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Momenteel een onderzoeksgeneesmiddel ontvangen in een klinische proef of deelnemen aan een andere soort medisch onderzoek dat daar wetenschappelijk of medisch niet mee verenigbaar wordt geacht studie
2. Heeft binnen het specifieke tijdsbestek een eerdere behandeling ondergaan met een van de volgende aandoeningen voorafgaand aan de eerste dosis studiebehandeling:
 - A. Grote operatie/chirurgische therapie om welke reden dan ook binnen 4 weken; de patiënt moet hebben voldoende hersteld van de toxiciteit en/of complicaties van de voorafgaande ingreep studiebehandeling te starten
 - B. Chemotherapie, biologische therapie, gerichte therapie, immunotherapie of onderzoek middelen binnen 5 halfwaardetijden of binnen 4 weken (welke korter is) voorafgaand aan de eerste dosis studiebehandeling. Patiënt moet hersteld zijn van de toxiciteiten van de vorige therapie op basis van het oordeel van de onderzoeker voorafgaand aan de start van de studiebehandeling
 - C. Geen voorafgaande behandeling met:
 - (i) Deel A1 (Fase 1 dosisescalatie): Systemische immunotherapie (bijv. PD-1/PD-L1 antilichaam)
 - (ii) Delen A2, B en C: Elke EGFR C797S-mutatie-targeting agent (bijv. BLU-945)
 - D. Radiotherapie voorafgaand aan de start van de studiebehandeling binnen:
 - (i). 2 weken voor radiotherapie van niet-thoracale regio's (7 dagen voor palliatieve bestraling van enkele laesies)
 - (ii). 3 maanden voor radiotherapie inclusief thoracale regio. Patiënten moeten hersteld zijn van alle stralingsgerelateerde toxiciteiten, niet nodig corticosteroïden, en geen bestralingspneumonitis hebben gehad.
3. Onopgeloste klinisch relevante toxiciteit van Graad ≥ 2 hebben van eerdere kankerbestrijding behandeling, met uitzondering van alopecia, huidpigmentatie en Graad 2, eerdere platinatherapie gerelateerde neuropathie. Patiënten met chronische, maar stabiele graad 2

toxiciteiten mogen dit wel

inschrijven als de onderzoeker en sponsor het eens zijn.

4. Alle sterke en matige remmers/inductoren van cytochroom P450 (CYP) 3A twee weken

voor aanvang van de therapie. Als een patiënt sterke remmers/inductoren van CYP3A krijgt, moeten deze medicijnen en stoffen ≥ 2 weken vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling worden stopgezet.

5. Heeft de volgende CZS-metastasen ziektestatus:

A. Deel A1 (fase 1 dosisescalatie): bekend onbehandeld centraal zenuwstelsel (CZS)

metastasen, of een voorgeschiedenis van ongecontroleerde toevallen, of leptomeningeale ziekte. Patiënten

met behandelde hersenmetastasen komen in aanmerking als er geen bewijs is van progressie voor at

ten minste 4 weken na CZS-gerichte behandeling, zoals vastgesteld door klinisch onderzoek

en beeldvorming van de hersenen (MRI of CT-scan) tijdens de screeningsperiode, en ze zijn op een

stabiele of afnemende dosis corticosteroïden gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis

van studiebehandeling.

B. Deel A2, B en C: compressie van het ruggenmerg, symptomatisch en onstabiel centraal zenuwstelsel

metastasen, waarvoor steroïden nodig waren in de laatste 4 weken voorafgaand aan inschrijving

(asymptomatische en symptomatische hersenmetastasen stabiel gedurende minimaal 4 weken en uit

steroïden zijn toegestaan). Patiënten met leptomeningeale ziekte zijn toegestaan als dat is vastgesteld

het is onwaarschijnlijk dat onmiddellijke CZS-behandeling nodig is.

6. Verminderde hartfunctie of klinisch significante hartziekte, inclusief een van de

als vervolg op:

A. Baseline QT-interval > 470 msec gecorrigeerd voor hartslag met behulp van de formule van Fridericia

(QTcF, geverifieerd bij herhaalde metingen)

B. Geschiedenis van QTc-verlenging of predispositie voor QTc-verlenging (klinisch

relevante elektrolytafwijkingen, hartaandoening, bradycardie, enz.), of familie

voorgeschiedenis van plotselinge hartdood of QT-verlenging (lang QT-syndroom)

C. Regelmatig gebruik van medicijnen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen of aritmogeen zijn

(zoals ondansetron, erythromycine, droperidol) binnen 2 weken na de eerste dosis van

TAS3351. Een lijst van deze medicijnen is te vinden op:

<http://crediblemeds.org>.

D. Geschiedenis of aanwezigheid van klinisch belangrijke afwijkingen in ritme of geleiding van rust-ECG (bijv. sinusarrest, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok (eerste graad atrioventriculair blok niet uitgesloten), ernstig ongecontroleerd ventriculair blok

aritmieën), of ernstig myocardiinfarct binnen 6 maanden na screening.

7. De algemene gezondheidstoestand van de patiënt is niet geschikt voor het onderzoek, waaronder:

A. Ziekte of aandoening die de gastro-intestinale absorptie van het onderzoek aanzienlijk beïnvloedt
behandeling

B. Klinisch relevante actieve infectie (dwz bekende HBC, HCV, HIV - screening niet vereist) of anders
ongecontroleerde medische toestand

C. Geschiedenis van interstitiële longziekte / pneumonitis, door geneesmiddelen geïnduceerde long
ziekte/longontsteking

D. Bekende bijkomende maligniteit die voortschrijdt of actieve behandeling vereist, met

met uitzondering van patiënten met een eerdere of gelijktijdige maligniteit waarvan de natuurlijke geschiedenis of behandeling heeft niet het potentieel om de veiligheid of antitumorbeoordeling van te verstoren

het onderzoeksregime. Uitzonderingen moeten voorafgaand aan de patiënt met de sponsor worden besproken
inschrijving

8. Bekende overgevoeligheid voor de ingrediënten van TAS3351

9. Kan geen hele tabletten doorslikken

10. Zwangere vrouw of zogende vrouw

11. Elke andere klinisch significante acute of chronische medische of psychiatrische aandoening die

kan het risico verhogen dat gepaard gaat met de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, of kan de behandeling verstoren
interpretatie van onderzoeksresultaten op basis van het oordeel van de onderzoeker

12. Kwetsbare patiënten die:

A. Van hun vrijheid beroofd door een rechterlijke of administratieve beslissing.

B. Psychiatrische zorg ontvangen

C. Toegelaten tot een gezondheids- of sociale instelling voor andere doeleinden dan onderzoek.

D. Onder wettelijke bescherming (dwz voogdij, curatele en bescherming van gerechtigheid)

e. Kan hun toestemming niet uiten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 14-03-2024

Aantal proefpersonen: 15

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: therascreen® EGFR Plus RGQ PCR-kit

Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-05-2024

Soort: Eerste indiening

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
Ander register	EU CT 2022-502595-23-00
CCMO	NL84924.000.23