

STRESZCZENIE PROTOKOŁU

1.1. Streszczenie

Randomizowane, otwarte badanie fazy 3 amiwantamabu i mFOLFOX6 lub FOLFIRI w porównaniu z cetuksymabem i mFOLFOX6 lub FOLFIRI jako leczenie pierwszej linii u uczestników bez mutacji w genie *KRAS/NRAS* i *BRAF* z nieoperacyjnym lub przerzutowym lewostronnym rakiem jelita grubego.

IND: 159751

NUMER BADANIA W UE: 2024-513852-13

Tytuł skrócony: Amiwantamab + chemioterapia w porównaniu z cetuksymabem + chemioterapia u nieleczonych wcześniej uczestników bez mutacji w genie *KRAS/NRAS* i *BRAF* z rakiem jelita grubego

Amiwantamab (znany również jako RYBREVENT[®] lub JNJ-61186372) jest w pełni ludzkim dwuswoistym przeciwciałem na bazie immunoglobuliny G1 skierowanym przeciwko receptorom EGF i MET, zarejestrowanym w wielu krajach we wskazaniu do leczenia szczególnych populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA

Bezpieczeństwo stosowania i tolerancję amiwantamabu podawanego dożylnie w monoterapii oraz w skojarzeniu z chemioterapią (mFOLFOX6 lub FOLFIRI) u pacjentów z rakiem jelita grubego (CRC) bez mutacji w genach *KRAS/NRAS* i *BRAF* określono w trwającym badaniu fazy Ib/II 61186372GIC2002. Profil bezpieczeństwa takiego leczenia skojarzonego jest zgodny z profilem zaobserwowanym w badaniach dotyczących NDRP i w dużej mierze nie pokrywa się z profilem bezpieczeństwa chemioterapii. To samo badanie wykazało skuteczność amiwantamabu stosowanego w monoterapii oraz w skojarzeniu z chemioterapią. Ponadto wykazano, że schemat podawania amiwantamabu podskórnie co 2 tygodnie zapewnia co najmniej równoważną ekspozycję systemową w porównaniu z zatwierdzonym schematem podawania dożylnego, przy utrzymaniu skuteczności i spójnym profilu bezpieczeństwa w przypadku podawania podskórnego i dożylnego, przy czym częstość występowania reakcji związanych z infuzją (ARR) była istotnie mniejsza w przypadku podawania podskórnego (badanie 61186372NSC3004; PALOMA-3).

Biorąc pod uwagę środki stosowane w celu zminimalizowania ryzyka dla uczestników tego badania (np. komisja IDMC będzie okresowo oceniała dane dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji oraz będzie przedstawiała zalecenia w kwestii modyfikowania dawek i postępowania w przypadku zdarzeń niepożądanych), potencjalne zagrożenia zidentyfikowane w związku ze stosowaniem amiwantamabu podskórnie w połączeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI są uzasadnione w świetle przewidywanych korzyści, jakie mogą odnieść uczestnicy z nieoperacyjnym lub przerzutowym lewostronnym CRC bez mutacji w genach *KRAS/NRAS* i *BRAF*.

CELE BADANIA

Pierwszorzędowym celem tego badania jest ocena PFS (według zaślepionej niezależnej oceny centralnej [BICR]) u uczestników otrzymujących leczenie amiwantamabem + mFOLFOX6 lub FOLFIRI w porównaniu z uczestnikami otrzymującymi leczenie cetuksymabem + mFOLFOX6 lub FOLFIRI. Cele drugorzędowe obejmują inne parametry skuteczności i bezpieczeństwa oraz wyniki kwestionariuszy pacjenta (PRO).

Hipoteza badawcza

Główna hipoteza zakłada, że stosowanie schematu amiwantamab + mFOLFOX6 lub FOLFIRI będzie związane z lepszym PFS w porównaniu ze stosowaniem schematu cetuksymab + mFOLFOX6 lub FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii u dorosłych uczestników z nieoperacyjnym lub przerzutowym lewostronnym rakiem jelita grubego bez mutacji w genach *KRAS/NRAS* i *BRAF*.

OGÓLNY PLAN PRZEBIEGU BADANIA

Jest to randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby w grupach równoległych, wieloośrodkowe, interwencyjne badanie fazy III z grupą kontrolną otrzymującą aktywny lek, oceniające amiwantamab w połączeniu ze schematem mFOLFOX6 lub FOLFIRI w porównaniu z cetuksymabem w połączeniu ze schematem mFOLFOX6 lub FOLFIRI u dorosłych uczestników z nieoperacyjnym lub przerzutowym lewostronnym CRC bez mutacji w genach *KRAS/NRAS* i *BRAF*. Uczestnicy nie mogą otrzymywać wcześniej leczenia w stadium choroby przerzutowej.

Okres przesiewowy będzie trwał do 28 dni przed randomizacją. Okres leczenia rozpocznie się w dniu 1 cyklu 1 i będzie kontynuowany w cyklach 28-dniowych. Uczestnicy będą otrzymywali badane leczenie do czasu stwierdzenia progresji choroby na podstawie badania radiologicznego według oceny BICR bądź do czasu spełnienia innego kryterium przerwania leczenia. Następnie uczestnicy będą obserwowani pod kątem przeżycia, kolejnego systemowego leczenia przeciwnowotworowego oraz statusu choroby. Bezpieczeństwo uczestników i przebieg badania będą monitorowane przez cały okres badania.

Po przeprowadzeniu analizy pierwszorzędnego punktu końcowego uczestnicy, którzy w ocenie badacza będą nadal odnosili korzyści z badanego leczenia, mogą nadal otrzymywać badany lek (badane leki) w ramach prowadzonego metodą otwartej próby lub długoterminowego badania kontynuacyjnego bądź dowolnego innego programu dostępu do leczenia po zakończeniu badania, o ile będą one dostępne i będzie to dozwolone przez lokalne przepisy. Jednak zmiana ramion leczenia w badaniu nie jest dozwolona.

Na potrzeby tego badania zostanie powołana komisja IDMC.

LICZBA UCZESTNIKÓW

W tym badaniu zrandomizowanych zostanie około 1000 uczestników (po około 500 w każdej grupie terapeutycznej).

GRUPY TERAPEUTYCZNE I CZAS TRWANIA LECZENIA

Uczestnicy będą włączani do jednej z dwóch grup terapeutycznych:

- **Grupa A:** Amiwantamab s.c. (1600 mg u osób o masie ciała <80 kg; 2240 mg u osób o masie ciała ≥80 kg) + mFOLFOX6 albo FOLFIRI
- **Grupa B:** Cetuksymab + mFOLFOX6 albo FOLFIRI

OCENY SKUTECZNOŚCI

Odpowiedź na leczenie i główny cel, którym jest PFS, będą oceniane w ramach BICR zgodnie z kryteriami RECIST ver. 1.1.

OCENY FARMAKOKINETYCZNE, IMMUNOGENNOŚCI I BIOMARKERÓW

Od uczestników otrzymujących amiwantamab pobierane będą próbki krwi do oznaczenia stężenia amiwantamabu w surowicy do analiz PK oraz do oceny wytwarzania przeciwciał przeciwko amiwantamabowi (surowica) i rHuPH20 (osocze). Planuje się przeprowadzenie analiz mających na celu wykrycie statusu niewystępowania mutacji (WT) w odniesieniu do biomarkerów *KRAS/NRAS* i *BRAF* we krwi lub tkance nowotworowej; wyniki tych analiz zostaną skorelowane ze skutecznością w kontekście opracowywania testu z zakresu diagnostyki towarzyszącej. Dodatkowo oceniane będą inne biomarkery w celu zrozumienia mechanizmów działania badanych leków bądź czynników predykcyjnych ich skuteczności/oporności na te leki. Pobieranie i badanie próbek będzie zgodne z lokalnymi przepisami.

OCENY BEZPIECZEŃSTWA

Bezpieczeństwo badanego leczenia będzie oceniane na podstawie badań przedmiotowych, podstawowych parametrów życiowych, badań EKG, badań laboratoryjnych, monitorowania AE, a także stosowania leczenia towarzyszącego. Nasilenie AE będzie oceniane przy użyciu kryteriów NCI-CTCAE ver. 5.0.

METODY STATYSTYCZNE

Liczebność próby

Obliczenie liczebności próby w badaniu uwzględnia zarówno pierwszorzędowy punkt końcowy, którym jest PFS, jak i kluczowy drugorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności, którym jest OS.

Analiza statystyczna

Wszystkie zmienne ciągłe zostaną podsumowane za pomocą liczby uczestników, średniej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i wartości maksymalnej. Zmienne dyskretne zostaną podsumowane z podaniem liczby i odsetka. Do oszacowania zmiennych o charakterze czasu do wystąpienia zdarzenia, w tym mediany czasu przeżycia, zastosowany zostanie graniczny estymator iloczynowy Kaplana-Meiera.

Analizy PFS, OS, ORR, DoR i inne analizy skuteczności zostaną przeprowadzone w populacji pełnej analizy, chyba że wskazano inaczej.