

Tłumaczenie streszczenia protokołu badania:

Clinical Protocol **61186372COR3002** Version: Amendment-1

A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Amivantamab + FOLFIRI Versus Cetuximab/Bevacizumab + FOLFIRI in Participants With KRAS/NRAS and BRAF Wildtype Recurrent, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer Who Have Received Prior Chemotherapy

Status: Approved, **Date 6Aug2025**

1.1. Streszczenie

Randomizowane, otwarte badanie fazy 3 amiwantamabu + FOLFIRI w porównaniu z cetuksymabem/bewacyzumabem + FOLFIRI u uczestników z nawrotowym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem jelita grubego bez mutacji w genie KRAS/NRAS i BRAF, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię

IND: 159751

NUMER BADANIA W UE: 2024-513853-66

Tytuł skrócony: Amiwantamab + FOLFIRI w porównaniu z cetuksymabem/bewacyzumabem + FOLFIRI u uczestników z nawrotowym rakiem jelita grubego bez mutacji w genie KRAS/NRAS i BRAF.

Amiwantamab (znany również jako RYBREVANT® 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

Zarówno wytyczne NCCN, jak i ESMO zalecają stosowanie leków anti-EGFR jako leczenia drugiego rzutu u pacjentów, którzy nie otrzymywali leku anti-EGFR w leczeniu pierwszego rzutu; najbardziej odpowiednim następnym etapem leczenia jest leczenie skojarzeniem chemioterapii i leku anti-EGFR. Dwa przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko EGFR, cetuksymab i panitumumab, zostały zarejestrowane i są stosowane zamiennie w praktyce, co potwierdzają obserwacje z badania ASPECCT. Dodatkowo w praktyce klinicznej pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby podczas chemioterapii pierwszego rzutu zawierającej bewacyzumab, często nadal otrzymują bewacyzumab, co potwierdziły dane z badania ML18147.

Bezpieczeństwo stosowania i tolerancję amiwantamabu podawanego dożylnie w monoterapii oraz w skojarzeniu z chemioterapią (FOLFIRI) u pacjentów z nawrotowym i przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC) bez mutacji w genie KRAS/NRAS i BRAF badano 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, gdy prowadzono porównania z zatwierdzonymi obecnie środkami. Ponadto wykazano, że schemat podawania amiwantamabu podskórnym (s.c.) co 2 tygodnie zapewnia co najmniej równoważną ekspozycję systemową w porównaniu z zatwierdzonym schematem podawania amiwantamabu dożylnie (i.v.), 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 podskórnym w połączeniu ze schematem FOLFIRI są uzasadnione w świetle przewidywanych korzyści, jakie mogą odnieść uczestnicy z nawrotowym mCRC bez mutacji w genie KRAS/NRAS i BRAF.

CELE BADANIA

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

Hipoteza badawcza

Główna hipoteza zakłada, że stosowanie schematu amiwantamab + FOLFIRI będzie związane z lepszym PFS lub OS w porównaniu ze stosowaniem schematu cetuksymab lub bewacyzumab (wybór badacza) + FOLFIRI w leczeniu drugiego rzutu u dorosłych uczestników z nawrotowym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem jelita grubego bez mutacji w genie KRAS/NRAS i BRAF, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię.

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 FOLFIRI w porównaniu z cetuksymabem lub bewacyzumabem (wybór badacza) w połączeniu ze schematem FOLFIRI u uczestników z nawrotowym, nieoperacyjnym lub przerzutowym CRC bez mutacji w genie KRAS/NRAS i BRAF. Warunkiem koniecznym dotyczącym uczestników jest wcześniejsze otrzymywanie chemioterapii opartej na fluoropirymidynie i oksaliplatynie, z leczeniem anty-VEGF lub bez takiego leczenia, oraz progresja choroby potwierdzona w badaniu radiologicznym w trakcie takiej terapii lub po jej zakończeniu, jak również niestosowanie wcześniejszej chemioterapii opartej na irynotekanie w stadium choroby przerzutowej, terapii anty-EGFR ani anty-MET.

Okres przesiewowy będzie trwał do 28 dni przed randomizacją. Okres leczenia rozpocznie się w dniu 1 cyklu 1 (C1D1) 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 końcowej analizy OS 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. Jednakże w badaniu nie jest dozwolona zamiana grup leczenia.

Na potrzeby niniejszego badania zostanie powołana komisja IDMC.

LICZBA UCZESTNIKÓW

Do badania zostanie zrandomizowanych około 700 uczestników (po około 350 uczestników 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) + FOLFIRI.
- **Grupa B:** cetuksymab lub bewacyzumab (wybór badacza) + FOLFIRI.

Rekrutacja do badania obejmująca leczenie cetuksymabem lub bewacyzumabem (wybór badacza) będzie podlegała ograniczeniom, aby zapewnić odpowiednią liczbę uczestników w każdej grupie terapeutycznej.

OCENY SKUTECZNOŚCI

Odpowiedź na leczenie i pierwszy pierwszorzędowy punkt końcowy, 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 będą skorelowane ze skutecznością w kontekście opracowywania testu z zakresu towarzyszącej diagnostyki. 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 równocześnie stosowanych leków. Nasilenie AE będzie oceniane przy użyciu kryteriów NCI-CTCAE ver. 5.0.

METODY STATYSTYCZNE

Liczebność próby

Obliczenie liczebności próby w badaniu uwzględnia podwójne pierwszorzędowe punkty końcowe, którymi są PFS i 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.