

Fase 3, gerandomiseerd, open-labelonderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van crizotinib versus pemetrexed/cisplatine of pemetrexed/carboplatine bij voorheen onbehandelde patiënten met niet-plaveiselcelcarcinoom van de long dat een translocatie of inversie bevat waarbij het anaplastische lymfoomkinase (ALK) genlocus betrokken is

Gepubliceerd: 14-06-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Aantonen dat crizotinib (arm A) superieur is aan eerstelijnschemotherapie met pemetrexed/cisplatine of pemetrexed/carboplatine (arm B) voor wat betreft verlenging van progressievrije overleving (PFS) bij patiënten met vergevorderd niet-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38269

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

A8081014 - PROFILE 1014

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

Longkanker, niet kleincellig long carcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALK positief, Crizotinib, NSCLC, open-label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PFS op basis van RECIST-versie 1.1 (ziekteprogressie gedocumenteerd door onafhankelijk radiologisch laboratorium).

Secundaire uitkomstmaten

- * Objectief responspercentage (ORR, gedocumenteerd door onafhankelijk radiologisch laboratorium), totale overleving (OS) na 6 maanden en 1 jaar, totale overleving (OS) en responsduur (DR).
- * Type, incidentie, hevigheid, ernst en verband met onderzoeksmedicatie van ongewenste voorvallen (adverse events, AE) en eventuele laboratoriumafwijkingen.
- * Plasmaconcentraties van crizotinib (waaronder de werkzame gedeelten, indien van toepassing).
- * Aandeel van patiënten met de verschillende ALK-fusievarianten van de EML4-ALK-fusie.

- * Tijd tot verergering van pijn, dyspneu of hoesten (door patiënt gerapporteerde ziektesymptomen).
- * Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL), ziekte-/behandelingsgerelateerde symptomen en algemene gezondheidstoestand.
- * Gebruik van gezondheidszorg (HCRU) met betrekking tot ziekenhuisopnames en begeleidende medicatie voor geselecteerde ongewenste voorvallen (bijv. hematologische voorvallen).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC) is de meest voorkomende fatale maligniteit in de Verenigde Staten, die verantwoordelijk is voor bijna 30% van alle kankergerelateerde sterfte en over de hele wereld een frequente oorzaak van mortaliteit is. De meerderheid van de patiënten met NSCLC lijdt aan inoperabele lokaal vergevorderde (stadium IIIB) of metastatische (stadium IV) ziekte waarvoor geen curatieve behandeling beschikbaar is.

De onlangs bij NSCLC beschreven ALK-genherschikkingen zorgen voor een extra moleculair bepaalde subgroep van longkankerpatiënten waardoor het gunstige effect van doelgerichte therapie bij een specifieke patiëntenpopulatie kan worden vergeleken met standaard eerstelijnschemotherapie.

Crizotinib (PF-02341066) is een selectieve ATP-competitieve kleinmoleculaire remmer van ALK en c-Met/Hepatocyte Growth Factor Receptor (HGFR) tyrosine kinases en hun oncogene varianten (zoals ALK-fusie-eiwitten of c-Met/HGFR-mutantvarianten). In overeenstemming met deze werkingsmechanismen remt crizotinib op dosisafhankelijke wijze de fosforylatie en kinase targetafhankelijke functies van ALK, c-Met/HGFR en geselecteerde varianten in tumorcellen (zowel in vitro als in vivo).

Doel van het onderzoek

Aantonen dat crizotinib (arm A) superieur is aan eerstelijnschemotherapie met pemetrexed/cisplatine of pemetrexed/carboplatine (arm B) voor wat betreft verlenging van progressievrije overleving (PFS) bij patiënten met vergevorderd niet-plaveiselcelcarcinoom van de long waarbij de tumoren een translocatie of

inversie bevatten waarbij de ALK-genlocus betrokken is.

Onderzoeksopzet

Het betreft een open-label, multicenter, gerandomiseerd fase-3-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van crizotinib versus eerstelijnschemotherapie, te weten pemetrexed/cisplatine of pemetrexed/carboplatine. In totaal zullen 334 patiënten via randomisatie in een 1:1-verhouding behandeling met crizotinib (arm A) of chemotherapie (pemetrexed/cisplatine of pemetrexed/carboplatine; arm B) toegewezen krijgen. De platinumhoudende chemotherapie zal worden gekozen door de onderzoeker.

De randomisatie zal worden gestratificeerd aan de hand van ECOG-functionele status (0-1 vs 2), ras (Aziatisch versus niet-Aziatisch) en de aanwezigheid van hersenmetastases (aanwezig of afwezig). Elke behandelingscyclus is vastgesteld op 3 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen (via parallelle toewijzing) behandeling met crizotinib of chemotherapie toegewezen krijgen. Crizotinib, 250 mg tweemaal daags, zal op een vast tijdstip oraal worden toegediend volgens een continu schema (d.w.z. de dosering van crizotinib zal niet worden onderbroken). Chemotherapie zal gedurende maximaal 6 cycli elke 3 weken worden herhaald, tenzij de patiënt weigert om door te gaan met de onderzoeksbehandeling of wanneer er sprake is van onaanvaardbare behandelingsgerelateerde toxiciteit of ziekteprogressie.

Inschatting van belasting en risico

Bij elk onderzoek bestaat enig risico op ongewenste bijwerkingen. Dergelijke effecten kunnen licht of ernstig zijn, en in sommige gevallen kunnen ze lang aanhouden, aanwezig blijven of zelfs levensbedreigend zijn.

Veel voorkomende of belangrijke geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen die zijn gerapporteerd door patiënten die het onderzoeksproduct crizotinib gebruikten omvatten: misselijkheid en braken (meer dan 30% van de patiënten) en minder vaak diarree en vermoeidheid (10-29% van de patiënten).

Bij pemetrexed zijn de vaakst waargenomen bijwerkingen een lage witte bloedceltelling, een lage rode bloedceltelling, vermoeidheid, misselijkheid, braken, verstopping, verminderde eetlust, kortademigheid en pijn op de borst.

Bijwerkingen van cisplatine komen vaak voor en omvatten: dun of bros haar, verminderde eetlust of gewichtsafname, diarree, misselijkheid en braken, smaakverandering, gevoelloosheid of tintelingen in de vingertoppen en tenen.

De bijwerkingen van carboplatine omvatten: verstopping, diarree, haaruitval, verminderde eetlust, misselijkheid, maagpijn, braken, zwakte.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

East 42nd Street 235
New York, NY10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street 235
New York, NY10017
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)

- * Bevestigde diagnose van lokaal vergevorderd recidiverend en metastatisch niet-plaveiselcelcarcinoom van de long dat niet geschikt is voor lokale behandeling.
- * Vastgestelde translocatie of inversie waarbij de ALK-genlocus is betrokken.

- * Geen eerdere systemische behandeling voor lokaal vergevorderde of metastatische ziekte; patiënten met hersenmetastases alleen indien behandeld en neurologisch stabiel zonder aanhoudende behoefte aan corticosteroiden.
- * Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd toestemmingsdocument, waarbij patiënt bereid en in staat is om zich te houden aan de geplande bezoeken, behandelplannen, laboratoriumtests en andere onderzoeksprocedures, waaronder het invullen van door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten [patient reported outcomes/PRO*s].

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Patiënt wordt op dit moment behandeld in een ander therapeutisch klinisch onderzoek.
- * Voorafgaande therapie die direct was gericht op ALK.
- * Eén van de onderstaande gebeurtenissen in de 3 maanden voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling: myocardinfarct, ernstige/instabiele angina, coronaire/perifere arteriële bypass-graft, congestief hartfalen of CVA inclusief TIA. Passende behandeling met anticoagulantia is toegestaan.
- * Aanhoudende hartritmestoornissen van NCI CTCAE graad ≥ 2 , ongecontroleerd atriumfibrilleren van elke graad, of QTc-interval >470 msec.
- * Zwangerschap of borstvoeding.
- * Gebruik van geneesmiddelen of voedingsmiddelen die bekend staan als krachtige CYP3A4-inductoren/-remmers. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die CYP3A4 -substraten zijn met een smalle therapeutische breedte.
- * Vastgestelde hiv-infectie.
- * Voorgeschiedenis van bekende aanwezigheid van uitgebreide verspreid/bilaterale graad 3 of 4 interstitiële fibrose of interstitiële longziekte, waaronder een voorgeschiedenis van longontsteking, overgevoelighedsreacties, pneumonitis, interstitiële pneumonie, interstitiële longziekte, bronchiolitis obliterans, en longfibrose, maar niet de geschiedenis van de voorafgaande straling pneumonitis.
- * Andere ernstige acute of chronische medische aandoeningen (waaronder ernstige maagdarmaandoeningen zoals diarree of zweren) of psychiatrische aandoeningen, eindstadium van chronische nierinsufficiëntie met hemodialyse, of laboratoriumafwijkingen die, naar het oordeel van de onderzoeker en/of sponsor, overmatig risico bij onderzoeksdeelname of toediening van onderzoeksgeneesmiddel zouden veroorzaken en die daarom de patiënt ongeschikt maken voor deelname aan dit onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-09-2012
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Alimta
Generieke naam:	Pemetrexed
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Carboplatin
Generieke naam:	Carboplatin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cisplatin
Generieke naam:	Cisplatin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Not available
Generieke naam:	Crizotinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	14-06-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	08-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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
EudraCT	EUCTR2010-021336-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01154140
CCMO	NL34720.029.11

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 05-09-2017

Totaal aantal deelnemers: 1

Datum eerste publicatie onderzoek

16-06-2015