

Multicenter gerandomiseerd open label onderzoek naar de systemische beschikbaarheid, werkzaamheid en veiligheid van 450 en 600 mg ceritinib na een vetarme maaltijd in vergelijking met 750 mg ceritinib op de nuchtere maag bij volwassenen met ALK-positieve gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (CLDK378A2112)

Gepubliceerd: 30-06-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primair: De beoordeling van de steady-state PK van 450 mg of 600 mg ceritinib per dag in combinatie met een vetarme maaltijd in vergelijking met die van 750 mg ceritinib per dag op de nuchtere maag bij proefpersonen met gemetastaseerde ALK-positieve...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43595

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLDK378A2112

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

niet-kleincellige longkanker; longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ceritinib, longkanker, NSCLC, voedsel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Steady state PK parameters.

Secundaire uitkomstmaten

Bijwerkingen. ORR, DOR, DCR, TTR, PFS, OS. Single dose PK.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cisplatin of carboplatin in combinatie met andere chemotherapeutica, met of zonder bevacizumab is de standaard 1e lijnsbehandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC), tenzij een patiënt een bekende, met doelgerichte behandeling te bereiken genmutatie of afwijking heeft.

Alhoewel chemotherapie klinische verbeteringen heeft gebracht bij deze patiëntengroep, blijft het behandelresultaat in de 1e lijn slecht. De progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) zijn respectievelijk 5-7 en 10-16 maanden.

Een klinische relevante moleculaire subgroep van NSCLC wordt bepaald door de

anaplastisch lymfoom kinase (ALK) translocatie. Als ALK getransloceerd is, gemuteerd of geactiveerd, speelt het een cruciale rol bij de pathogenese van diverse tumoren, waaronder NSCLC.

Gemetastaseerde ALK-positieve NSCLC blijft een ongeneeslijke ziekte. Uit recente studies is echter gebleken dat ALK-remmers werken bij ALK-positieve NSCLC en dat immunotherapie met PD-1 antilichamen/blokkers, zoals nivolumab, werkt bij NSCLC patiënten.

Ceritinib is een oraal werkzame potente ALK-remmer. Ceritinib heeft een sterke antitumor werking in diermodellen. In de thans lopende fase I studie bij patiënten is effectiviteit gezien. Dit heeft geleid tot de registratie van ceritinib in de VS voor de behandeling van patiënten met ALK-positieve gemetastaseerde NSCLC, die progressief geworden zijn tijdens behandeling met crizotinib (de eerste ALK-remmer) of die dit middel niet verdragen.

De veiligheidsgegevens uit deze studie toonden echter een hoog percentage GI bijwerkingen tijdens de toediening van ceritinib op de nuchtere maag in een dosering van 750 mg per dag, de aanbevolen dosering voor fase II/III. De meeste GI bijwerkingen waren mild tot matig van Ernst. GI verschijnselen kunnen echter van invloed zijn op de kwaliteit van leven en op de absorptie van het geneesmiddel.

Uit een food-effect studie bij gezonde vrijwilligers bleek de biologische beschikbaarheid van ceritinib in combinatie met een maaltijd toe te nemen. In vergelijking met toediening op de nuchtere maag namen C_{max} and AUC_{inf} toe met respectievelijk 43% en 58% na een vetarme maaltijd en met respectievelijk 41% en 73% na een vetrijke maaltijd.

Het primaire doel van deze studie is de beoordeling van de steady-state PK van 450 mg of 600 mg ceritinib per dag in combinatie met een vetarme maaltijd in vergelijking met die van 750 mg ceritinib per dag op de nuchtere maag bij proefpersonen met gemetastaseerde ALK-positieve NSCLC.

Doel van het onderzoek

Primair: De beoordeling van de steady-state PK van 450 mg of 600 mg ceritinib per dag in combinatie met een vetarme maaltijd in vergelijking met die van 750 mg ceritinib per dag op de nuchtere maag bij proefpersonen met gemetastaseerde ALK-positieve NSCLC.

Secundair: Responspercentage (ORR), responsduur (DOR), percentage ziektecontrole (DCR), tijd tot respons (TTR), PFS, OS. Veiligheid en verdraagbaarheid. Single dose PK.

Onderzoeksopzet

Multicenter open-label fase I studie met parallelle groepen. Food effect deel en effectiviteits deel. Randomisatie (1:1:1) naar

1. Ceritinib 1 keer per dag 450 mg *s morgens binnen 30 minuten na een vetarme maaltijd. Proefpersonen mogen daarna 1 uur niets eten.
2. Ceritinib 1 keer per dag 600 mg *s morgens binnen 30 minuten na een vetarme

maaltijd. Proefpersonen mogen daarna 1 uur niets eten.

3. Ceritinib 1 keer per dag 750 mg *s morgens op de nuchtere maag.

Minstens 90 proefpersonen (tot 150) die voldoen aan de PK evaluatiecriteria voor het primaire studiedoel, zullen worden gerandomiseerd (zie protocol pagina 43-44).

Als deze 90 evalueerbare proefpersonen bevestigd zijn, wordt de inclusive beperkt tot alleen therapienaïeve proefpersonen met ALK-positieve NSCLC (ca. n=210) voor het belangrijkste secundaire eindpunt.

Behandeling tot ziekteprogressie of onaanvaardbare bijwerkingen. Patiënten die stoppen om een andere reden dan ziekteprogressie worden vervolgd tot ziekteprogressie of start van andere behandeling en alle patiënten worden vervolgd voor overleving.

Ca. 300 proefpersonen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met ceritinib.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van het onderzoeksgeneesmiddel.

Belasting: Kuren van 3 weken. Kuur 1: 4 bezoeken, kuur 2: 2 bezoeken, kuur 3 e.v.: 1 bezoek. Duur meestal 2 uur. 2 bezoek van 8 uur.

Vetarm dieet voor behandelgroepen 1 en 2 (incl. dagboekje voor maaltijdgegevens op PK dagen).

Lichamelijk onderzoek: kuur 1: 3 keer, kuur 2 e.v.: 1 keer.

Bloedonderzoek (10-15 ml/keer): bijna elk bezoek. PK (9 keer): 2-12 ml extra.

Biomarkers: 10 ml (screening 16 ml) extra (screening plus elke 4e kuur).

Zwangerschapstest: 1x/kuur.

Tumormetingen: elk 2 kuren gedurende 9 kuren, daarna elke 4 kuren.

ECG: kuur 1: 3 keer, kuur 2; 2 keer, kuur 3 e.v. 1x/kuur.

Tumorbiopsie: 0-2 keer (1e is verplicht indien geen archiefmateriaal aanwezig, 2e is optioneel).

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
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)

- * Vrouwen en mannen * 18 jaar.
- * Stadium IIIB of IV ALK-positieve NSCLC. Wel en niet voorbehandeld. Zie protocol pagina 14 voor details.
- * Klinisch en neurologisch stabiele CNS metastasen, waarvoor geen verhoging van de dosis steroïden nodig was in de laatste 2 weken voor de start van de studie worden geaccepteerd. Voorbehandeling met ceritinib is toegestaan (washout minimaal 7 dagen). Voorbehandeling met alle andere ALK-remmers is niet toegestaan.
- * Voorbehandeling met chemotherapie, biologicals, geneesmiddelen in ontwikkeling is toegestaan (washout minimaal 2 weken).
- * ECOG performance status 0 of 1 of 2.
- * Meetbare ziekte voor niet-voorbehandelde proefpersonen. Zie protocol pagina 15 voor details.
- * Voor niet-voorbehandelde proefpersonen is een (neo)adjuvante behandeling (excl. een behandeling met een ALK-remmer) alleen toegestaan als een recidief plaats had na meer dan 12 maanden na afloop van deze behandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Eerdere behandeling met een ALK-remmer, behalve crizotinib.
- * Anamnese met meningitis carcinomatosa.
- * Klinisch relevante ongecontroleerde hartziekte of een recent cardiale gebeurtenis (in de laatste 6 maanden). Zie protocol pagina 16 voor details.
- * Interstitiële longziekte (in de anamnese) of interstitiële pneumonitis (incl. bestralingspneumonitis), met invloed op de dagelijkse activiteiten of met de noodzaak van therapeutische interventie.
- * Gestoorde GI functie of GI ziekte die in belangrijke mate de absorptie van ceritinib zou kunnen veranderen.
- * Verboden gelijktijdige medicatie/behandeling etc.: zie protocol pagina 16-17 (punten 10-16).
- * Zwangerschap, borstvoeding, onvoldoende veilige anticonceptie (mannen en vrouwen). Zie protocol pagina 17-18 voor details.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-11-2015
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zykadia
Generieke naam:	ceritinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	15-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	clinicaltrials.gov; registratienummer n.n.b.
EudraCT	EUCTR2014-004001-32-NL
CCMO	NL53629.100.15