

Multicenter, open-label onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van de combinatie van ceritinib (LDK378) and nivolumab bij volwassenen met anaplastisch lymfoom kinase (ALK)-positieve niet-kleincellige longkanker (CLDK378A2120C)

Gepubliceerd: 13-04-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Primair: 1. Bepaling MTD en/of RDE van de combinatie van ceritinib en nivolumab. 2. Beoordeling van antitumoractiviteit van de combinatie. Secundair: 1: Beoordeling van het veiligheidsprofiel. 2: Responsduur, percentage ziektecontrole (DCR), tijd tot...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Luchtwegneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44906

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLDK378A2120C

Aandoening

- 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, LDK378, nivolumab, NSCLC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

DLT, objectief responspercentage.

Secundaire uitkomstmaten

Bijwerkingen. DOR, DCR, TR, PFS, OS.

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).

Stimulering van het immuunsysteem is een nieuwe aanpak bij de behandeling van NSCLC. Het anti-PD-1 antilichaam nivolumab levert aantoonbaar responspercentages tot 20% bij patiënten met NSCLC en bleek veilig te combineren met diverse kleine moleculen en met chemotherapie.

In de huidige studie wordt de combinatie van ceritinib en nivolumab onderzocht bij volwassenen met ALK-positieve NSCLC. De combinatie van doelgerichte behandeling en immunotherapie kan mogelijk de PFS en uiteindelijk de OS van NSCLC patiënten verbeteren. In deze studie willen we de MTD/aanbevolen dosering voor expansie (RDE) bepalen als ook de veiligheid en eerste tekenen van werkzaamheid van de combinatie.

Doel van het onderzoek

Primair: 1. Bepaling MTD en/of RDE van de combinatie van ceritinib en nivolumab. 2. Beoordeling van antitumoractiviteit van de combinatie.

Secundair: 1: Beoordeling van het veiligheidsprofiel. 2: Responsduur, percentage ziektecontrole (DCR), tijd tot respons (TTR), PFS, OS.

Onderzoeksopzet

Multicenter fase IB open-label dosisescalatie en expansiestudie.

Startdosering ceritinib 450 mg per dag (oraal) en nivolumab IV infuus elke 2 weken (3 mg/kg).

Mogelijke dosisaanpassingen ceritinib:

- * 300 mg per dag bij veiligheids-/verdraagbaarheidsproblemen in de eerste 6 weken.

- * 600 mg per dag voor het volgende cohort indien geen veiligheids-/verdraagbaarheidsproblemen.

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. 18 proefpersonen in dosisescalatie cohort en 60 in expansiecohort.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met ceritinib en nivolumab.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van combinatie van onderzoeksgeneesmiddelen.

Belasting: Kuren van 4 weken. Kuur 1: 4 bezoeken, kuur 2: 3 bezoeken, kuur 3 e.v.: 2 bezoeken. Duur meestal 1-4 uur. Sommige bezoek tot 8 uur.
2 infusen met nivolumab per kuur (ca. 200 ml).
Vetarm dieet.
Lichamelijk onderzoek: kuur 1 en 2: 2x/kuur, kuur 3 e.v.: 1x/kuur.
Bloedonderzoek (25 ml/keer): elk bezoek. PK: max. 12 ml/keer extra. Biomarkers: 25 ml/keer extra.
Zwangerschapstest: 1x/kuur.
Tumormetingen: elk 8 weken gedurende 12 kuren, daarna elke 12 weken.
ECG: kuur 1-2; 2x, kuur 3 e.v. 1x/kuur.
Tumorbiopsie: 1-2 keer.

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.
- * Recidief lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met een ALK-translocatie.
- * Meetbare ziekte.
- * Klinisch en neurologisch stabiele CNS metastasen, waarvoor geen verhoging van de dosis steroïden of een stabiele dosis > 10 mg per dag prednison (of equivalent) nodig was in de laatste 2 weken voor de start van de studie.
- * In de expansiefase moeten de proefpersonen als volgt voorbehandeld zijn:
Arm 1: voorbehandeld met ALK-remmer. Eerdere ALK-remmer: Ja, Chemotherapie: 0 of 1 eerdere kuur, elke eerdere ALK-remmer behalve ceritinib is toegestaan.
Arm 2: ALK-remmer-naïef. Eerdere ALK-remmer: Nee, Chemotherapie: 0 of 1 eerdere kuur.
- * ECOG performance status 0 of 1.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Ernstige overgevoeligheidsreactie op een ander monoklonaal antilichaam..
- * Eerdere behandeling met anti-PD1/anti-PD-L1 middel.
- * Chronische systemische behandeling met of corticosteroïden (>10 mg per dag prednison of equivalent) of andere immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen voor de start van de behandeling. Inhalatie of locale steroïden en adrenale substitutietherapie >10 mg prednison of equivalent, zijn toegestaan (bij afwezigheid van auto-immuunziekte).
- * Klinische belangrijke, ongecontroleerde hartziekte of recente cardiale gebeurtenis. Zie protocol pagina 14 voor details.
- * Interstitiële longziekte (in de anamnese).
- * Verboden comedatie: zie protocol pagina 14.
- * Zwangerschap, borstvoeding, onvoldoende veilige anticonceptie (mannen en vrouwen). Zie protocol pagina 15 voor details.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 14-10-2015
Aantal proefpersonen: 3
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-04-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-06-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-08-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	12-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2014-005054-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02393625
CCMO	NL52443.078.15