

# Multicenter, open-label fase II onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van ceritinib (LDK378) bij volwassenen met anaplastisch lymfoom kinase (ALK)-positieve niet-kleincellige longkanker met uitzaaiingen in hersenen en/of centraal zenuwstelsel.

Gepubliceerd: 22-07-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primair naar Overall Response Rate (ORR) en secundair naar Disease Control Rate (DCR) volgens RECIST 1.1

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON47423

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ASCEND 7 - CLDK378A2205

### Aandoening

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

### Synoniemen aandoening

longkanker, niet-kleincellige longkanker

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Novartis

**Overige ondersteuning:** Novartis Pharma B.V.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** ceritinib, Hersenmetastase, Long kanker, NSCLC

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

ORR (Overall Response Rate): Percentage patiënten die als beste response een complete respons (CR) of gedeeltelijke respons (PR) hebben. Oftewel de som van de complete en partiële responspercentages (CR+PR).

### Secundaire uitkomstmaten

Disease Control Rate (DCR):

Verder:

1. intracraniële tumor-respons-gerelateerde eindpunten (Arms 1-4).
2. extracraniële tumor-respons-gerelateerde eindpunten (Arms 1-4)
3. tumor-respons-gerelateerde eindpunten (Arms 1-4)
4. totale overleving (OS)
5. veiligheid
6. PK van ceritinib in deze patiëntenpopulatie

## Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Longkanker is wereldwijd de meest voorkomende vorm van kanker. In 2008 waren er naar schatting 1.610.000 nieuwe gevallen van longkanker. Dit komt neer op 12,7% van alle nieuwe kankergevallen wereldwijd. Met 1.380.000 doden is het de meest voorkomende oorzaak van overlijden door kanker,

Van de longkanker patiënten heeft 10 tot 35% van de nieuw gediagnosticeerde NSCLC patiënten hersenmetastasen. Daarnaast wordt er geschat dat 40-50% van alle patiënten met NSCLC tijdens de behandeling van hun ziekte hersenmetastasen zal ontwikkelen.

Voor de behandeling van hersenmetastasen blijft de rol van systemische therapieën onduidelijk. Decennia lang werd gedacht dat systemische behandelingen met chemotherapie slechts een beperkt voordeel oplevert. De richtlijnen voor de behandeling van NSCLC patiënten met hersenmetastasen richt zich dan ook nog steeds op lokale behandeling van de hersenen voorafgaand aan systemische behandeling.

De ALK/EML4 translocatie, kortweg ALK+, is een belangrijke oncogene driver voor NSCLC en remming van ALK eiwit biedt therapeutische mogelijkheden: Crizotinib is een oraal klein molecuul dat ALK en MET kan remmen en is als eerste ALK remmer goedgekeurd in de VS en de EU als behandeling van uitgezaaide ALK+ NSCLC. Voor de behandeling van hersenmetastasen was het Totale Intracraniaal Responspercentage (CR + PR) 7% (95% CI: 3-14) in vergelijking met een Extracraniaal Responspercentage van 53% (95% CI : 43-63) in een subgroep van 109 patiënten van een grotere studie met onbehandelde hersenmetastasen.

Gezien de lagere respons in intracraniaal ten opzichte van extracraniaal is er een medische behoefte aan effectieve behandeling voor patiënten met ALK-positieve NSCLC met hersen/centraal zenuwstelsel metastasen.

Ceritinib is een orale ALK-remmer met aangetoonde effectiviteit in de Fase I en Fase II. De Fase I klinische studie bij patiënten (met en zonder voorafgaande crizotinib therapie) heeft geleid tot de goedkeuring van ceritinib door de FDA en EMA.

Bij deze studie had een totaal van 14 patiënten uit de 246 patiënten die met 750 mg behandeld werd uitzaaiingen in de hersenen bij baseline. Van deze 14 patiënten was het Totale Intracranial responspercentage 50% (95% CI: 23,0, 77,0) (1 patiënt met bevestigde CR in de hersenen en 6 patiënten met bevestigde PR in de hersenen).

Hoewel dit laat zien dat ceritinib actief is in de hersenen is er nog onvoldoende solide data over de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten met uitzaaiingen in hersenen en/of centraal zenuwstelsel. Dit zal daarom verder worden onderzocht in deze studie.

## Doel van het onderzoek

Primair naar Overall Response Rate (ORR) en secundair naar Disease Control Rate (DCR) volgens RECIST 1.1

## Onderzoeksopzet

Multicenter, open-label fase II onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van ceritinib (LDK378) bij volwassenen met anaplastisch lymfoom kinase (ALK)-positieve niet-kleincellige longkanker met uitzaaiingen in hersenen en/of centraal zenuwstelsel.

Ongeveer 125 patiënten zullen meedoen in de studie, ongeveer 30 patiënten in elk van de armen 1-4 en circa 5 patiënten in arm 5.

Behandeling tot progressie van de ziekte of onacceptabele bijwerkingen. als patiënt uit de studie gaat door andere redenen dan ziekteprogressie zal patiënt worden gevolgd tot progressie. Alle patiënten zullen worden vervolgd op te overleving.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Medicijn: LDK378 (ceritinib) 750 mg dagelijks orale inname.

## Inschatting van belasting en risico

Risico: Nadelige effecten van de studie drug.

Belasting: Kuren van 28 dagen. 3 visites in kuur 1. 1 visite vanaf kuur 2.

Duurt meestal 2 uur. 1 bezoek duurt 5-8 uur.

Lichamelijk en neurologisch onderzoek: kuur 1: 2 keer. Kuur 2 en verder 1 keer.

Bloedonderzoek: (10-15 ml / keer): Elk bezoek. PK (9 keer): 2 mL extra.

Cerebro-spinaal vocht afname (totaal 15 patiënten): 2x 2mL.

Zwangerschapstest: 1x per kuur.

Tumormetingen elke 2 kuren.

ECG: 3 visites in kuur 1. 1 visite vanaf kuur 2 tot 6. Maximaal 10x

Tumorbiopsie: 0-2 keer (1e is verplicht indien er geen archiefmateriaal aanwezig, 2e 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 van 18 jaar of ouder
- Stadium IV ALK-positive NCCLC. Voorbehandeld en behandel naïef. Zie protocol 01 pagina 45 voor toelichting.
- Minstens 1 extra-craniale meetbare lesie
- In staat om medicatie te slikken en minstens 1 week neurologisch stabiel voor eerste inname.
- ECOG performance score 0-2
- Hersenmetastases of leptomenigeale carcinomatose

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorbehandeling met ceritinib

- Patienten die volledige hersen bestraling nodig hebben
- Patienten met actieve hersen metastases die lokale therapie nodig hebben.
- Thoracale radiotherapie op de longen \* 4 weken voor start.
- Patienten met een andere oncologische maligniteit dan long kanker
- Significante hartaandoening of recent hartprobleem
- Patient heeft gastro-intestinale problemen wat opname in de weg staat.
- Co-medicatie zoals beschreven op pagina 133 van het protocol am. 1
- Patient is zwanger of geeft borstvoeding

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 20-11-2015            |
| Aantal proefpersonen:   | 5                     |
| 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:              | 22-07-2015                                                                                   |
| Soort:              | Eerste indiening                                                                             |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 20-11-2015                                                                                   |
| Soort:              | Eerste indiening                                                                             |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 11-12-2015                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 04-02-2016                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 12-02-2016                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 25-02-2016                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 22-03-2016                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 12-05-2016                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van                                   |

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-07-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-10-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-11-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-08-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-09-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-09-2018

|                     |                                                                                              |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 26-09-2018                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |

## 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 NCT02336451 |
| EudraCT        | EUCTR2014-000578-20-NL         |
| CCMO           | NL53760.031.15                 |