

Brigatinib bij patiënten met anaplastische lymfoom kinase-positieve (ALK+), gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) gevorderd op alectinib of ceritinib

Gepubliceerd: 01-10-2018 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Primaire doelstellingen: Bepalen van de doeltreffendheid van brigatinib zoals aangetoond door bevestigde objectieve respons (ORR), bij patiënten met ALK + lokaal gevorderde of uitgezaaide NSCLC waarbij de ziekte gevorderd is bij therapie met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49812

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Takeda 2002

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker; niet-kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ARIAD Pharmaceuticals, Inc. a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited

Overige ondersteuning: ARIAD Pharmaceuticals; Inc. a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anaplastische lymfoom kinase-positieve (ALK+), Brigatinib, gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is bevestigde ORR, zoals beoordeeld door de IRC, volgens de Response Evaluation Criteria in niet-holle tumoren (RECIST) versie 1.1 in de volledige groep voor de analyseset.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

1. Bevestigde ORR, zoals beoordeeld door de onderzoeksarts volgens RECIST versie 1.1
2. DOR, zoals beoordeeld door de onderzoeksarts en IRC
3. PFS, zoals beoordeeld door de onderzoeksarts en IRC
4. Ziektebeheersing (Disease control rate, DCR), gedefinieerd als de beste algehele respons van de volledige respons (complete response, CR), gedeeltelijke respons (partial response, PR) of stabiele ziekte (stable disease, SD) ≥ 6 weken met RECIST versie 1.1, zoals beoordeeld door de onderzoeksarts en IRC.
5. Tijd tot respons zoals beoordeeld door de onderzoeksarts en IRC.
6. Bevestigde iORR bij patiënten met hersenmetastase op de baseline zoals

beoordeeld door de IRC.

7. Duur van intracraniële respons bij patiënten met hersenmetastase op de baseline zoals beoordeeld door de IRC.

8. Intracraniële progressievrije overleving (iPFS) bij patiënten met hersenmetastase op de baseline zoals beoordeeld door de IRC.

9. OS.

Opmerking: De doeltreffendheid eindpunten worden geanalyseerd in alle behandelde groepen en in een subgroep van patiënten die eerder vorderden op alectinib. Extra gegevens over analyses bij subgroepen wordt verstrekt in het statistische analyseplan (SAP).

10. Veiligheid/verdraagbaarheid (NCI CTCAE versie 4.03).

11. HRQOL beoordeeld met de globale gezondheidsstatus/kwaliteit van leven (QOL) en overige functies en symptomen uit EORTC QLQ-C30 (versie 3.0) en EORTC QLQ-LC13.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Algemene Informatie:

Dit onderzoek is opgezet door Takeda en wordt uitgevoerd door artsen in verschillende ziekenhuizen. Takeda betaalt de kosten van dit onderzoek. Voor dit onderzoek zijn 103 patiënten uit verschillende landen nodig.

Achtergrond van het onderzoek en het onderzoeksgeneesmiddel:

Brigatinib is goedgekeurd door de centrale overheidsdienst in VS voor toezicht op genees- en levensmiddelen (*FDA*), de regelgevende autoriteit in de Verenigde Staten, als een behandeling voor ALK-positieve metastatische NSCLC-patiënten (d.w.z. longkanker die het ALK afwijkende gen of eiwit dat in het lichaam is uitgezaaid, tot expressie brengt) die eerder zijn behandeld met het geneesmiddel crizotinib. Dit geneesmiddel is nog niet goedgekeurd in uw

land. Dit is een open-labelonderzoek en dat houdt in dat u en uw artsen en verpleegkundigen in het ziekenhuis waar het onderzoek plaatsvindt, weten welk geneesmiddel u krijgt.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Bepalen van de doeltreffendheid van brigatinib zoals aangetoond door bevestigde objectieve respons (ORR), bij patiënten met ALK + lokaal gevorderde of uitgezaaide NSCLC waarbij de ziekte gevorderd is bij therapie met alectinib of ceritinib.

Secundaire doelstellingen:

1. Karakteriseren van de duurzame doeltreffendheid met brigatinib.
2. Beoordelen van de intracraniële doeltreffendheid van brigatinib.
3. Beoordelen van de algemene overleving (OS)
4. Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van brigatinib.
5. Verzamelen van plasmaconcentratie-tijdgegevens voor brigatinib als bijdrage aan de farmacokinetische analyses voor groepen.
6. Om gemelde symptomen van patiënten en gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (HRQOL) te beoordelen.

Onderzoeksopzet

Patiënten zullen verder worden behandeld met brigatinib totdat ze een objectieve ziekteprogressie ervaren volgens respons evaluatiecriteria in niet-holle tumoren (RECIST) versie 1.1, zoals beoordeeld door de onderzoeksarts, of onverdraagbare toxiciteit. Na radiologische progressie, volgens het oordeel van de onderzoeksarts, kunnen patiënten die brigatinib kregen bij een dosis van 180 mg en die geen toxiciteit hoger dan niveau 2 hebben ervaren tijdens de behandeling, ervoor kiezen om brigatinib te krijgen bij een verhoogde dosis van 240 mg QD, of om verder te gaan met de onderzoeksbehandeling bij de huidige dosis in het geval ze nog steeds voordeel hebben van de behandeling bij deze dosis. Voor beide scenario's zal de medische monitor van de sponsor het geval beoordelen en goedkeuren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Brigatinib 180 mg QD met een 7-daagse inleiding van 90 mg QD. Patiënten met progressie bij een dosis van 180 mg QD brigatinib hebben geen toxiciteitsniveau >2 ervaren en die een afzonderlijk formulier voor geïnformeerde toestemming hebben ondertekend, wordt de mogelijkheid geboden om een verhoogde dosis brigatinib van 240 mg QD te krijgen.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen en ongemakken:

Veelvoorkomend (vermeld bij 10% en meer patiënten) waaronder:

- Pneumonie of infectie van de longen; tot de mogelijke symptomen behoren hoest, kortademigheid, koorts, koude rillingen, borstkaspijn, hoofdpijn, zweten en zwakheid.
- Lage niveaus van rodebloedceltelling (waardoor u zich vermoeid kan voelen)
- Lage niveaus van wittebloedceltelling (inclusief totale wittebloedceltelling evenals bepaalde types witte bloedcellen: lymfocyten en neutrofielen) die het risico op infectie kunnen verhogen
- Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) verhoogd (een gebrek aan of laag niveau van één van de bloedstollingsfactoren of een andere substantie die nodig is voor een bloedstolsel)
- Hoge bloedsuikerniveaus
- Hoge insulineniveaus die lage bloedsuikerspiegel, zwakheid, psychische toestandsveranderingen en/of gewichtstoename kunnen veroorzaken
- Verminderde eetlust
- Laag natriumgehalte in het bloed
- Laag kaliumgehalte in het bloed
- Laag magnesiumgehalte in het bloed
- Laag fosfaatgehalte in het bloed
- Hoog calciumgehalte in het bloed
- Hoofdpijn
- Perifere neuropathie, een aandoening waarbij zenuwen buiten de hersenen en het ruggenmerg (perifere zenuwen) beschadigd zijn waardoor symptomen kunnen optreden zoals een doof gevoel, tintelen, een prikkelend gevoel, zwakheid of pijn
- Duizeligheid
- Visuele stoornis
- Hoge bloeddruk
- Hoesten
- Kortademigheid
- Misselijkheid
- Diarree
- Braken
- Constipatie
- Buikpijn
- Stomatitis (ontsteking van de bekleding van structuren in de mond, waaronder wangen, tandvles, tong, lippen, keel en de onder- en bovenkant van de mond)
- Verhoogde leverenzymen (aspartaataminotransferase (AST) verhoogd of alanine-aminotransferase (ALT) verhoogd), wat kan duiden op leverbeschadiging
- verhoogd lipaseniveau (een enzym dat in het bloed wordt gemeten en de werking van de alvelesklier weergeeft; verhogingen van lipase kunnen duiden op een ontstoken alvelesklier)
- verhoogd amylaseniveau (een enzym dat in het bloed wordt gemeten en de werking van de alvelesklier weergeeft; verhogingen van amylase kunnen duiden op een ontstoken alvelesklier)
- Verhoogd alkalische fosfataseniveau, een enzym in het bloed dat door de lever en andere organen wordt geproduceerd

- Huiduitslag
- Jeukende huid
- Verhoogd creatinefosfokinaseniveau (een enzym dat in het bloed wordt gemeten, verhogingen kunnen letsel aan of belasting van het spierweefsel, het hart of de hersenen aangeven)
- Spierpijn (inclusief spierspasmen)
- Gewrichtspijn
- Verhoogd creatinineniveau hetgeen kan duiden op nierschade
- Vermoeidheid of moeheid
- Oedeem (ophoping van vocht in het lichaam waardoor het aangetaste weefsel zwelt)
- Koorts

Vaak voorkomend (gemeld door 1-9% patiënten) waaronder:

- Infectie van de bovenste luchtwegen; tot de mogelijke symptomen behoren verstopping, niezen, hoesten, koorts en een zere keel
- Laag aantal bloedplaatjes of een afname van het aantal bloedcellen die bijdragen aan de bloedstolling. Dit kan worden geassocieerd met een verhoogd risico op bloeding
- Insomnia of het onvermogen om een toereikende hoeveelheid slaap te krijgen
- Geheugenproblemen
- Gewijzigde smaakzin
- Verhoogde hartslag
- Elektrocardiogram QT verlengd (een verandering in ECG, een onderzoek van het elektrische systeem van het hart dat kan duiden op een verhoogd risico van ernstige abnormaliteiten van het hartritme)
- Langzame hartslag
- Merkbaar snelle, sterke of onregelmatige hartslagen
- Pneumonitis (ontsteking van de long) of interstitiële longziekte (ILD), ziektes die de longen aantasten
- Droge mond
- Indigestie of maagstoornis
- Flatulentie of ophoping van, meestal overmatig, gas dat aanwezig is in het maag-darmkanaal en via het rectum het lichaam verlaat
- Verhoogd lactaatdehydrogenaseniveau (LDH), een enzym dat in veel lichaamsweefsels aanwezig is, vooral in het hart, de lever, nieren, spieren, hersenen, bloedcellen en longen. LDH wordt vaak gemeten om te controleren op weefselbeschadiging
- Droge huid
- Toegenomen gevoeligheid van de huid voor zonlicht of lampen
- Skeletspierstelsel borstpijn
- Pijn in ledematen
- Niet-cardiale pijn op de borst
- Pijn
- Ongemak op de borst of pijn
- Gewichtsverlies
- Hoge concentratie cholesterol in het bloed

Soms (gemeld door minder dan 1% patiënten) waaronder:

- Spier- en/of botstijfheid

Hieronder vind u meer informatie over de beoordelingen die gedurende het onderzoek worden uitgevoerd:

- Geïnformeerde toestemming: Voordat met eender welke onderzoeksprocedure kan worden gestart, moet u, als u wilt deelnemen aan dit onderzoek, dit formulier voor geïnformeerde toestemming lezen, bevestigen dat u alles begrepen heeft en ondertekenen.
- Medische voorgeschiedenis: Een complete medische voorgeschiedenis, alle geneesmiddelen die u hebt gebruikt of die u nu gebruikt en alle kankertherapieën die u in het verleden hebt ondergaan. Merk op dat als u niet alle informatie betreffende uw medische voorgeschiedenis, geneesmiddelen of supplementen die u neemt, aan uw onderzoeksarts verstrekt, kan uw deelname aan dit onderzoek u schade berokkenen. Het is ook belangrijk dat u alle informatie deelt met uw onderzoeksarts over hoe u zich voelt en over alle geneesmiddelen of supplementen die u gebruikt.
- Lichamelijk onderzoek en vitale functies: Uw bloeddruk, hartfrequentie, lengte en gewicht worden gemeten. Indien nodig worden ook temperatuur en ademhalingsfrequentie gemeten. De onderzoeksarts voert gedurende het onderzoek lichamelijk onderzoeken uit. Sommige van deze onderzoeken zijn volledige lichamelijke onderzoeken en andere zijn gebaseerd op de symptomen die u heeft.
- Beoordelingen van de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-status: Uw onderzoeksarts zal vragen stellen en gezondheidsbeoordelingen doen over hoe uw kanker uw dagelijkse leven beïnvloedt.
- Vragenlijsten: We vragen u om bepaalde vragenlijsten op papier in te vullen over hoe u zich voelt en welke symptomen u heeft.
- Bloedmonsters: Bloedmonsters worden gedurende het onderzoek afgenomen.
 - o Hematologie en chemie: Deze bloedmonsters worden gebruikt om uw bloedceltellingen en bloedchemie te evalueren, dat helpt bepalen of uw lichaam goed reageert op het onderzoeksgeneesmiddel en bij de follow-up van mogelijke risico's en ongemakken. Deze resultaten worden ook gebruikt om te controleren of u gezond genoeg bent om het geneesmiddel te gebruiken. De totale hoeveelheid bloed die voor deze tests wordt afgenomen, is ongeveer 15 ml of 3 theelepels.
 - o Zwangerschapstesten: Wanneer u een vrouw bent en kinderen kunt krijgen, zal binnen 7 dagen vóór de eerste dosering een bloed- of urinemonster afgenomen worden om er zeker van te zijn dat u niet zwanger bent en daarna elke 3 cycli en op het einde van het behandelingsbezoek.
- Beeldvorming: MRI en/of CT (*CAT-scan*). Er worden radiografische scans uitgevoerd, waarmee wordt gekeken naar de status van uw ziekte en uw reactie op het onderzoeksgeneesmiddel wordt geëvalueerd. Uw onderzoeksarts zal bepalen welk type scan het beste is om uw kanker te beoordelen.

Contactpersonen

Publiek

ARIAD Pharmaceuticals, Inc. a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited

Landsdowne Street 40
Cambridge MA 02139
US

Wetenschappelijk

ARIAD Pharmaceuticals, Inc. a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited

Landsdowne Street 40
Cambridge MA 02139
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)

1. Het hebben van histologisch of cytologisch bevestigde fase IIIB (plaatselijk gevorderd of terugkerend en geen kandidaat voor curatieve therapie) of fase IV NSCLC.
2. Het voldoen aan de volgende 2 criteria:
 - a) Het hebben van bewezen ALK herschikking door een positief resultaat van elke laboratoriumtest die is goedgekeurd door de centrale overheidsdienst in VS voor

toezicht op genees- en levensmiddelen (FDA) (b.v. de Vysis ALK Break Apart FISH [fluorescentie in situ hybridisatie] Probe Kit of de Ventana ALK [D5F3] CDx [companion diagnostic] analyse of FoundationOne CDx van Foundation Medicine) of

Het hebben van bewezen ALK herschikking met een andere test (niet door de FDA goedgekeurde lokale laboratoriumtest) en een tumormonster hebben verstrekt aan het centraal laboratorium (opmerking: ALK herschikking testresultaten van het centrale laboratorium hoeven niet voorafgaand aan de randomisatie te worden verkregen.)

b) De patiënt is gedurende ten minste 12 weken voor progressie behandeld met willekeurig welke ALK tyrosinekinaseremmer (TKI) (alectinib, ceritinib, crizotinib).

3. Had progressieve ziekte terwijl behandeld met alectinib of ceritinib (gedefinieerd als niet meer dan 1 maand vanaf de laatste dosis alectinib of ceritinib tot de ziekteprogressie, zoals beoordeeld door de onderzoeksarts of de behandelend arts). (het aantal patiënten dat niet eerder is behandeld met alectinib wordt beperkt tot 10 voor elke 30 patiënten die worden ingeschreven.)

4. Had alectinib of ceritinib als de meest recente ALK-remmertherapie. Chemotherapie voor of na progressie op alectinib of ceritinib is toegestaan.

5. Het hebben van ten minste 1 meetbare laesie volgens RECIST versie 1.1, zoals beoordeeld door de onderzoeksarts.

6. Hersteld van toxiciteiten niveau ≤ 1 in verband met eerdere antikankertherapie volgens de National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events versie 4.03. (Opmerking: Alopecia of perifere neuropathie in verband met de behandeling die een niveau >1 hebben zijn toegestaan indien ze als onomkeerbaar worden beschouwd.

7. Het hebben van een status ≤ 1 volgens de Eastern Cooperative Oncology Group-performance status.

8. Het hebben van een adequate orgaan- en hematologische werking.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke eerdere andere op ALK-gerichte TKI dan crizotinib, alectinib of ceritinib hebben gekregen.

2. Zowel alectinib als ceritinib hebben gekregen.

3. Binnen 7 dagen voor de eerste dosis brigatinib crizotinib, alectinib of ceritinib hebben gekregen.

4. Eerder meer dan 3 regimes aan systemische antikankertherapie voor lokaal gevorderde of metastatische ziekte hebben gekregen.

Opmerking: Een regime van systemische antikankertherapie wordt meegerekend indien het voor ten minste 1 volledige cyclus wordt toegediend. Een nieuw antikanker middel gebruikt als onderhoudstherapie wordt gerekend als een nieuw regime. Neo-adjuvante of adjuvante systemische antikankertherapie wordt gerekend als een eerder regime indien ziekteprogressie/terugkeer optrad binnen

12 maanden na voltooiën van deze (neo-)adjuvante therapie.

5. Het hebben van symptomatische hersenmetastase (parenchimaal of leptomeningeaal). Patiënten met asymptomatische hersenmetastase of die stabiele symptomen hebben die niet een verhoogde dosis aan corticosteroïden vereisten om symptomen te beheersen gedurende de afgelopen 7 dagen voor de eerste dosis brigatinib mogen worden opgenomen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	25-10-2019
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Brigatinib
Generieke naam:	/

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-05-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-08-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-12-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-12-2020
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	EUCTR2018-000635-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03535740
CCMO	NL66462.078.18

Resultaten

Einddatum onderzoek:	25-01-2021
Datum resultaten gemeld:	22-01-2025

Datum eerste publicatie onderzoek

14-01-2025