

Een fase 3-, multicenter, open-labelonderzoek naar brigatinib (AP26113) versus crizotinib bij patiënten met ALK-positieve gevorderde longkanker

Gepubliceerd: 25-04-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

De primaire doelstelling van het onderzoek is de werkzaamheid van brigatinib vergelijken met die van crizotinib bij ALK+ lokaal geavanceerde of metastatische NSCLC-patiënten die naïef zijn met betrekking tot ALK-remmers, zoals aangetoond op basis...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50594

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALTA 1L studie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

ALK-positieve gevorderde niet-kleincellige longkanker

Aandoening

longaandoeningen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

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

Overige ondersteuning: ARIAD Pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anaplastisch lymfoom kinase (ALK), brigatinib, crizotinib, niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PFS, zoals beoordeeld door de BIRC, aan de hand van RECIST v1.1 (Eisenhauer et al, 2009)

Secundaire uitkomstmaten

1. Bevestigde objectieve respons, zoals door de BIRC beoordeeld aan de hand van RECIST v1.1

2. Bevestigde endocraniale ORR, zoals beoordeeld door de BIRC

3. Endocraniale PFS, zoals beoordeeld door de BIRC

4. Algemene overleving (OS)

5. Duur van de respons, zoals beoordeeld door de BIRC

6. Tijd tot respons, zoals beoordeeld door de BIRC

7. Percentage ziektecontrole (DCR), zoals beoordeeld door de BIRC

8. Veiligheid en verdraagbaarheid

9. Verandering van de baseline scores in de globale gezondheid status/kwaliteit van leven (QOL), beoordeeld aan de hand van EORTC QLQ-C30 (v3.0) en tijd tot verslechtering van kortademigheid beoordeeld aan de hand van EORTC QLQ-LC13 (v3.0)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Activerende genherschikkingen in anaplastische lymfoomkinase (ALK) zijn geïdentificeerd als aansturende mutaties bij ongeveer 2*7% van de patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) (Kwak et al, 2010; Wong et al, 2009). Van crizotinib (XALKORI® USPI, Pfizer, Inc.) is klinische werkzaamheid aangetoond bij ALK+ NSCLC. Resultaten van een fase 1-onderzoek en een fase 2-onderzoek met één groep naar crizotinib hebben objectieve responspercentages (ORR's) aangetoond van respectievelijk 61% en 50% (XALKORI® USPI, Pfizer, Inc.). Deze twee onderzoeken dienden in 2011 als basis voor de versnelde goedkeuring van crizotinib voor de behandeling van ALK+ geavanceerde NSCLC in de Verenigde Staten (VS) en in 2012 voor de voorwaardelijke verkoopvergunning in de Europese Unie (EU). De werkzaamheid van crizotinib bij ALK+ NSCLC-patiënten is ook onderzocht in een gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek in vergelijking met chemotherapie (pemetrexed of docetaxel) (XALKORI® USPI, Pfizer, Inc.). Een statistisch significante verbetering in progressievrije overleving (PFS) werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met crizotinib vergeleken met patiënten die behandeld werden met chemotherapie (hazardratio 0,49; 95%-BI: 0,37 tot 0,64; $p < 0,001$). Met crizotinib werd een mediane PFS van 7,7 maanden waargenomen versus 3,0 maanden met chemotherapie. In 2013 heeft de FDA (Amerikaanse Food and Drug Administration) op basis van dit onderzoek reguliere goedkeuring gegeven. In een afzonderlijk, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek naar crizotinib versus pemetrexed-platinumbevattende doubletchemotherapie bij patiënten met geavanceerde, niet eerder behandelde, niet-squameuze ALK+ NSCLC, was de mediane PFS 10,9 maanden in de crizotinib-groep en 7,0 maanden in de chemotherapiegroep

(hazardratio voor progressie of overlijden met crizotinib: 0,45; 95%-BI: 0,35 tot 0,60; $p < 0,001$) (Solomon et al, 2014). Momenteel heeft de FDA twee tests goedgekeurd voor de detectie van ALK+ NSCLC: de Vysis® ALK Break-Apart probe-kit voor fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH) (Abbott Molecular, Inc.) en de ALK (D5F3) CDx Assay (Ventana Medical Systems, Inc.), een immunohistochemisch (IHC) assay.

Hoewel crizotinib een doeltreffende behandeling voor ALK+ NSCLC is, vertoonde bijna de helft (respectievelijk 39% en 52%) van de ALK+ NSCLC-patiënten in de twee onderzoeken waarop de versnelde goedkeuring was gebaseerd, geen respons. Voor de patiënten die wel een respons vertoonden, was het gunstige effect relatief kort, met een mediane responsduur van 11 maanden (XALKORI® USPI, Pfizer, Inc.). Bij veel patiënten manifesteert het verlies van respons op crizotinib zich als systemische progressie, maar bij sommige patiënten manifesteert de ziekteprogressie zich alleen in de hersenen, mogelijk als gevolg van de geringe penetratie van crizotinib in het centrale zenuwstelsel (CZS) (Camidge et al, 2012; Costa et al, 2011).

De onderliggende reden van het ontbreken van een respons op crizotinib (primaire resistentie) is moeilijk te identificeren, maar een suboptimale sterkte van het middel tegen het beoogde oncogeen, kan van invloed zijn. De onderliggende mechanismen voor verlies van respons (secundaire of verworven resistentie) op crizotinib worden duidelijker (Camidge et al, 2012). Gegevens die momenteel beschikbaar worden, wijzen erop dat de opkomst van puntmutaties in het kinasedomein van ALK een belangrijk mechanisme van verworven resistentie is (Katayama et al, 2012). Mutaties die resistentie verschaffen aan crizotinib (zoals de gatekeeper-mutant L1196M, evenals de mutaties L1152R, G1269A, S1206Y, F1174L, D1203N, C1156Y, T1151Tins en G1202R) kunnen werkzaam zijn door de bindingsaffiniteit van crizotinib aan ALK te verminderen (Bang, 2012).

Bij sommige patiënten kan het verlies van respons ook een farmacologische basis hebben met onvoldoende blootstelling aan het geneesmiddel door dosisaanpassingen of veranderingen in het geneesmiddelmetabolisme of -transport na verloop van tijd. In al deze scenario's is een rationele benadering van overwinning van de resistentie, het gebruik van een krachtiger ALK-remmer met een ruimere therapeutische index die het ontstaan van resistentiemutaties in ALK onderdrukt en die ook een diepe en langere gerichte remming kan bereiken, zowel systemisch als in het CZS (voor patiënten met hersenmetastasen).

Brigatinib is een nieuwe, synthetische, oraal actieve ALK-tyrosinekinaseremmer (TKI) die is ontdekt en ontwikkeld door ARIAD Pharmaceuticals, Inc. Van brigatinib is in vitro een krachtige inhiberende activiteit waargenomen tegen geactiveerde ALK (ongeveer 10 maal krachtiger dan crizotinib) en pan-inhiberende activiteit tegen alle 17 ALK-resistente mutanten die tot op heden zijn geïdentificeerd, inclusief de L1196M-gatekeeper-mutatie en de G1202R-mutatie.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het onderzoek is de werkzaamheid van brigatinib vergelijken met die van crizotinib bij ALK+ lokaal geavanceerde of metastatische NSCLC-patiënten die naïef zijn met betrekking tot ALK-remmers, zoals aangetoond op basis van de progressievrije overleving (PFS).

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

1. Vergelijking van de werkzaamheid van brigatinib met die van crizotinib, zoals aangetoond door een bevestigd ORR, tijd tot/duur van de respons, DCR (percentage ziektecontrole) en algemene overleving (OS).
2. Vergelijking van de werkzaamheid van brigatinib in het CZS met die van crizotinib, zoals blijkt uit de endocraniale respons en endocraniale PFS bij patiënten die bij baseline endocraniale CZS-metastasen hadden.
3. Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van brigatinib ten opzichte van crizotinib.
4. Bepaling van de farmacokinetische (PK) parameters van brigatinib met behulp van een PK-populatiemodel.
5. Evaluatie van de door de patiënt gerapporteerde symptomen en gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) aan de hand van de QLQ-C30-vragenlijst (European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire) (v3.0) en de longkanker module, QLQ-LC13 (v3.0) bij patiënten die met brigatinib zijn behandeld ten opzichte van degenen die met crizotinib zijn behandeld.

De verkennende doelstellingen van dit onderzoek zijn:

1. Evaluatie van de bevestigde objectieve respons (ORR) op brigatinib bij patiënten die op brigatinib overschakelen vanuit groep B (crizotinib); en evaluatie van de PFS vanaf de eerste dosis brigatinib bij patiënten die overschakelen op brigatinib uit groep B.
2. Verkenning van de relatie tussen de blootstelling aan brigatinib en de werkzaamheid en veiligheid.
3. Verkenning van de moleculaire determinanten van de werkzaamheid en veiligheid voor brigatinib en crizotinib.

Onderzoeksopzet

De patiënten worden in een verhouding van 1:1 aan brigatinib of crizotinib

toegewezen. Patiënten worden gestratificeerd naar de aanwezigheid bij baseline van endocraniale CZS-metastasen (Ja versus Nee) en eerdere chemotherapie voor lokaal geavanceerde of metastatische ziekte (Ja versus Nee). Voor stratificatiedoeleinden wordt eerdere chemotherapie gedefinieerd als de voltooiing van * 1 volledige chemotherapiecycclus in de lokaal geavanceerde of metastatische setting.

Groep A (brigatinib):

Brigatinib wordt oraal toegediend in een dosis van 90 mg q.d. gedurende 7 dagen, en vervolgens een continue dosis van 180 mg q.d. met of zonder voedsel. De patiënten nemen de voorgeschreven dosis met water (bij voorkeur 240 ml).

Groep B (crizotinib):

Crizotinib wordt oraal toegediend in een dosis van 250 mg b.i.d. (tweemaal daags) met of zonder voedsel. De patiënten nemen de voorgeschreven dosis met water (bij voorkeur 240 ml).

Dosisaanpassingen

Onderbrekingen of verlagingen van de dosis moeten op basis van het klinische oordeel van de onderzoeker worden geïmplementeerd voor patiënten die behandelingsgerelateerde AE's krijgen. De criteria voor dosisaanpassingen van brigatinib voor geneesmiddelgerelateerde toxiciteit worden in het protocol beschreven.

De samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van de European Medicines Agency (EMA) voor crizotinib (XALKORI® SmPC, Pfizer, Inc.) wordt gebruikt als richtlijn voor dosisaanpassing voor patiënten in de crizotinib-groep en wordt gedetailleerd in het protocol beschreven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Niet van toepassing

Inschatting van belasting en risico

Zie protocolsectie 11, pagina 38 t/m 51

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. Histologisch of cytologisch bevestigd stadium IIB- (lokaal gevorderd of terugkerend en geen kandidaat zijn voor definitieve multimodaliteitstherapie) of stadium IV-NSCLC.
2. Patiënt moeten aan een van de volgende twee criteria voldoen:
 - a. Documentatie van ALK-herschikking hebben via een positief resultaat op de Vysis® ALK Break-Apart probe-kit voor fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH) of de Ventana ALK (D5F3) CDx-assay. De test moet uitgevoerd zijn volgens de gebruiksaanwijzing (IFU) van het product.
 - b. Documentatie van ALK-herschikking hebben via een andere test en voldoende weefsel beschikbaar hebben om te worden onderzocht door een centraal laboratorium met een door de FDA goedgekeurde test. Bevestiging van een positief resultaat op de centrale test is niet vereist vóór de randomisatie.
3. Voldoende tumorweefsel beschikbaar voor centrale analyse
4. Ten minste 1 meetbare (d.w.z. doel-) lesie hebben volgens RECIST v1.1

5. Hersteld zijn van toxiciteiten die verbonden waren aan eerdere antikankertherapie tot graad * 1 van de NCI CTCAE v 4.0. NB: behandeling gerelateerde alopecia of perifere neuropathie die graad > 1 zijn, zijn toegestaan, mits als onomkeerbaar beschouwd.
6. Een mannelijke of vrouwelijke patiënt zijn van * 18 jaar.
7. Adequate orgaanfunctie, zoals omschreven in het studie protocol
8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performancestatus *2 hebben
9. Een normaal QT-interval hebben bij de ecg-evaluatie ten tijde van de screening, gedefinieerd als een gecorrigeerd QT-interval (Fridericia) (QTcF) van * 450 milliseconden (msec) bij mannen of * 470 msec bij vrouwen.
10. Voor vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moet een zwangerschapstest met negatief resultaat vóór randomisatie worden gedocumenteerd.
11. Vrouwelijke en mannelijke patiënten die vruchtbaar zijn, moeten voor de volledige duur van hun onderzoeksdeelname instemmen met het gebruik van een uiterst effectieve anticonceptiemethode met hun seksuele partner gedurende de doseringsperiode en gedurende ten minste 4 maanden na afloop van de behandeling met brigatinib en ten minste 3 maanden na afloop van de behandeling met crizotinib, zoals omschreven in het studie protocol
12. Ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming geven, waarop wordt aangegeven dat de patiënt op de hoogte is gebracht van alle pertinente aspecten van het onderzoek, inclusief de mogelijke risico's, en bereid is deel te nemen.
13. Bereidheid en vermogen om de geplande bezoeken na te komen en de onderzoeksprocedures te ondergaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerder een experimenteel anti-neoplastisch middel gekregen voor NSCLC.
2. Eerder een TKI gekregen, inclusief op ALK-gerichte TKI's.
3. Eerder meer dan 1 systemische antikankertherapiekuur gekregen voor lokaal geavanceerde of metastatische ziekte.
4. Chemotherapie of bestraling gekregen binnen 14 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, met uitzondering van stereotactische radiochirurgie (SRS) of stereotactische lichaamsbestraling (SBRT).
5. Antineoplastische monoklonale antistoffen gekregen binnen 30 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
6. Grote chirurgische ingreep binnen 30 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel; kleine chirurgische ingrepen, zoals katheterplaatsing of minimaal invasieve biopsieën zijn toegestaan.
7. Diagnose van een andere primaire maligniteit dan NSCLC, met uitzondering van adequaat behandelde niet-melanoom-huidkanker of cervixkanker in situ; definitief behandelde niet-metastatische prostaatkanker; of patiënten met een andere primaire maligniteit die definitief recidief-vrij zijn en voor wie ten minste 3 jaar zijn verstreken sinds de diagnose van de andere primaire

maligniteit.

8. Symptomatische CZS-metastasen (parenchymaal of leptomeningeaal) ten tijde van de screening, of asymptomatische ziekte waarvoor binnen 7 dagen vóór randomisatie een hogere dosis corticosteroïden nodig is om de symptomen te beheersen.

9. Een huidige ruggenmergcompressie (symptomatisch of asymptomatisch en radiografisch vastgesteld). Patiënten met leptomeningeale ziekte zonder ruggenmergcompressie zijn toegestaan.

10. Zwangerschap, van plan zijn om zwanger te worden, of borstvoeding gevend

11. Significante, niet-beheerste of actieve cardiovasculaire ziekte, als omschreven in het studie protocol

12. Niet-beheerste hypertensie.

13. Geschiedenis of aanwezigheid ten tijde van baseline van pulmonale interstitiële ziekte, geneesmiddelgerelateerde pneumonitis, of bestralingspneumonitis.

14. Een aanhoudende of actieve infectie

15. Bekende geschiedenis van infectie met het humaan-immunodeficiëntievirus (hiv).

16. Een bekende of vermoedelijke overgevoeligheid voor brigatinib of de gebruikte hulpstoffen en/of crizotinib of de gebruikte hulpstoffen.

17. Malabsorptiesyndroom of een andere maagdarfstoornis die de absorptie van oraal toegediende onderzoeksgeneesmiddelen zou kunnen beïnvloeden.

18. Een aandoening of ziekte die volgens de onderzoeker de veiligheid van de patiënt in gevaar zou brengen of de evaluatie van het onderzoeksgeneesmiddel zou verstoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-10-2016
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Voor Brigatinib nog niet beschikbaar
Generieke naam:	Voor Brigatinib nog niet beschikbaar
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xalkori
Generieke naam:	Xalkori
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2015-003447-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02737501
CCMO	NL57216.042.16