

Standaarddosering alectinib versus Therapeutische Medicatie Monitoring gebaseerd alectinib dosering, De Adapt Alec studie

Gepubliceerd: 02-02-2022 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506886-76-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De werking en veiligheid van het medicijn alectinib vergelijken we met de werking en veiligheid van alectinib in een aangepaste...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52135

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Adapt Alec studie

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Niet-kleincellig longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alectinib, ALK translocatie, Niet-kleincellig longkanker, Therapeutische controle medicatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Een verlengde mPFS, in de TDM-geleide doseringsarm voor de subgroep die op een bepaald tijdstip tijdens de behandeling een Cmin <435 ng / ml had, vergeleken met deze subgroep in de vaste doseringsarm.

De PFS zal worden gemeten als start van de behandeling tot progressieve ziekte, overlijden of uitblijven van follow-up. Progressieve ziekte zal worden gebaseerd op beoordeling met behulp van CT-scans om de 2 maanden (in het eerste jaar) of om de 3 maanden (vanaf het 2e jaar). Evaluatie vindt plaats volgens RECIST v1.1

Secundaire uitkomstmaten

1. Werking en veiligheid van therapeutische drug monitoring (TDM). Dit zal worden gemeten als percentage van succesvolle TDM-maatregelen, waarbij succesvol wordt gedefinieerd als het bereiken van doelen met beheersbare toxiciteit.
2. Naleving van het TDM-advies door de arts. Dit wordt gemeten als het percentage dosisaanbevelingen dat door de behandelende artsen wordt geïmplementeerd.
3. Algehele responspercentages (ORR). ORR wordt gedefinieerd als het percentage gedeeltelijke respons of volledige respons (volgens RECIST v1.1) van

de totale behandelde populatie.

4. Mediane totale overleving (mOS). OS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot overlijden door welke oorzaak dan ook in de totale populatie.

Patiënten die niet overleden zijn, of de kwijtgeraakt zijn in de follow-up, worden gecensureerd op hun laatst beschikbare datum.

5. Intracraniële PFS. De intracraniële PFS is gedefinieerd als de tijd van start behandeling tot progressieve ziekte in het brein, of overlijden door welke oorzaak dan ook. Patiënten die niet zijn overleden of progressie hebben, of die zijn kwijtgeraakt in de follow-up, worden gecensureerd op hun laatst beschikbare datum.

6. Therapietrouw. Dit wordt gemeten aan de hand van de hoeveelheid medicijnen die patiënt over heeft (medicatie telling) en die de patiënt naar verluidt heeft ingenomen aan de hand van een dagboek.

7. Toxiciteit gerelateerd aan de plasmaconcentratie en dosisverhogingen. Dit wordt gedefinieerd als bijwerkingen in de subgroepen met $C_{min} < 435$ ng / ml en alle $C_{min} \geq 435$ ng / ml, en bij patiënten die wel en niet een PK-geleide dosisverhoging kregen.

8. Kwaliteit van leven. Dit wordt bepaald met behulp van de EORTC QLQ-LC13 als aanvulling op de QLQ-C30 vragenlijsten en de EQ-5D-5L vragenlijst.

9. Kosten-effectiviteit. Dit wordt bepaald met behulp van incrementele kosteneffectiviteitsratio op basis van kosten en voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (QALY's)

10. Alectinib M4- concentraties. Deze worden gemeten in de alectinib

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alectinib is een goed werkend en geregistreerd medicijn voor patiënten met ALK positief uitgezaaid longkanker. Er is gebleken dat bij 1 op de 3 behandelde patiënten de dosering in het bloed te laag is en dat die patiënten gemiddeld minder lang overleven. We verwachten dat de groep patiënten die een ophoging van de dosering krijgen op basis van een bloedspiegelbepaling langer zullen overleven door de behandeling. Dat weten we niet zeker en daarom vergelijken we dat met de standaarddosering alectinib.

Momenteel zijn meer dan 40% van alle recentelijk goedgekeurde oncolytica orale middelen. Vergeleken met de meer traditionele intraveneuze therapieën zijn deze orale middelen minder invasief en patiëntvriendelijker. Aan de andere kant kan door thuis toediening de therapietrouw van de patiënt in het gedrang komen. Ten tweede maakt de orale toedieningsroute deze middelen vatbaarder voor geneesmiddel-geneesmiddel- en geneesmiddel-voedselinteracties, die beide resulteren in een suboptimale geneesmiddelblootstelling, met 30% en 70% van de gewenste blootstellingsdoelen voor geneesmiddelen. Met name overdosering veroorzaakt onnodige en te voorkomen bijwerkingen, terwijl onderdosering resulteert in verminderde effecten en tumorgroei.

Bij longkankerpatiënten is aangetoond dat de behandeling met EGFR-TKI wordt beïnvloed door b.v. lichaamsgewicht en nierinsufficiëntie. Aanpassing van de EGFR-TKI-dosis zou kunnen helpen om ernstige bijwerkingen te voorkomen en de uitkomst van de behandeling te verbeteren. Voor ALK-TKI is dit nog niet groots onderzocht.

Ondanks de relatief korte behandelperiode van gemiddeld een jaar en de ernst van de ziekte heeft nog steeds 20% van de longkankerpatiënten een suboptimale therapietrouw. Dit kan mede verklaren waarom de overleving van patiënten met gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) in de dagelijkse praktijk bijna een kwart korter is dan voor patiënten die in klinische onderzoeken zijn opgenomen. Therapietrouw is de meest aanpasbare risicofactor die de behandelresultaten omvat, maar is moeilijk te meten en tot dusver zijn er in geen enkele studies objectieve methoden toegepast. Objectieve gegevens over therapietrouw op de lange termijn kunnen het zelfmanagement van patiënten in de poliklinische setting ondersteunen, betere klinische besluitvorming door artsen mogelijk maken en informeren over therapeutische medicijnbewaking (TDM) -doelen (verhoging of verlaging van de dosis).

Alectinib wordt als standaardzorg gebruikt in eerste- en tweedelijnsinstellingen bij ALK-positieve gevorderde longkanker. Groenland et al. vond in een blootstelling-responsanalyse van alectinib een mediane

alectinib C_{min} van 517 ng / ml (bereik: 141-1944 ng / ml), met een interindividuele variabiliteit van 57%. In totaal had 37% van de patiënten een mediane C_{min} <435 ng / ml. De mediane PFS was 12,8 maanden vs. niet geschat (95% BI: 19,8 maanden - niet geschat) voor patiënten met C_{min} respectievelijk lager of hoger dan 435 ng / ml ($p = 0,04$, log-rank) (Figuur 1). Multivariabele analyse gecorrigeerd voor WHO-prestatiestatus en eerdere behandeling met ALK-remmer (s) resulteerde in een hazard ratio van 4,29 (95% BI: 1,33-13,90, $p = 0,015$) in het voordeel van patiënten met een hogere blootstelling aan geneesmiddelen. Daarom dienen patiënten een alectinib C_{min} ≥ 435 ng / ml te hebben, die kan worden vastgesteld door therapeutische medicamenteuze monitoring (d.w.z. aanpassing van de dosis op basis van gemeten geneesmiddelconcentraties). Alles bij elkaar genomen veronderstellen we dat de PFS met meer dan 10 maanden zal toenemen, waarbij therapeutische geneesmiddelmonitoring (TDM) wordt vergeleken met het verhogen van de dosis alectinib als de C_{min}-drempel van 435 ng / ml niet wordt bereikt en met een vaste dosering van alectinib.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506886-76-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De werking en veiligheid van het medicijn alectinib vergelijken we met de werking en veiligheid van alectinib in een aangepaste dosering na bloedspiegelcontrole. Alectinib wordt standaard gebruikt voor de behandeling van ALK positief longkanker.

Onderzoeksopzet

Deze studie zal een prospectieve, gerandomiseerde gecontroleerde studie zijn waarin standaardbehandeling met ALK-remmer alectinib wordt vergeleken met de subgroep met dosisaanpassing van alectinib op basis van therapeutische geneesmiddelmonitoring. Patiënten zullen worden gestratificeerd op basis van eerdere behandeling met andere ALK-remmers en op basis van hersenmetastasen. De subgroep van patiënten met een alectinib C_{min} onder de drempelwaarde van <435 ng / ml op een bepaald tijdstip tijdens de behandeling in het TDM-geleide doseringscohort versus het standaard vaste doseringscohort zal worden vergeleken in de uiteindelijke vergelijking van overleving (mPFS). We verwachten dat 196 patiënten geïncludeerd moeten worden, dat de duur van de inclusie ongeveer 4 jaar zal duren en dat een follow-up van 12 maanden nodig is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De ene groep (arm A) krijgt standaarddosis alectinib (600 mg tweemaal daags) en de andere groep krijgt alectinib aangepast op basis van TDM (arm B; dosisaanpassingen op basis van blootstelling aan geneesmiddelen in geval van beperkte toxiciteit)

Inschatting van belasting en risico

In beide behandelgroepen worden plasmamonsters op verschillende tijdstippen afgenomen (elke 8 weken tijdens het 1e jaar en elke 12 weken vanaf het 2e jaar). Deze bloedafname is in combinatie met standaard bloedafnames voor het bewaken van de orgaanfunctie (bijv. Lever- en niertesten). Voor de interventiegroep zijn de TDM-resultaten binnen 1-2 weken beschikbaar en worden ze gebruikt om de dosering van alectinib aan te passen. We verwachten dat deze interventie zal resulteren in langdurige mPFS. Voor de vaste doseringsgroep worden de alectinibspiegels geblindeerd.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

1. Patienten met lokaal uitgebreid of getastaseerd niet-kleincellig longkanker (stadiering IIIB tot IV)
2. Patienten moeten 18 jaar of ouder zijn
3. ECOG Performance score van 0-4
4. Histologisch of cytologisch bevestigde NSCLC
5. gedocumenteerde ALK rearrangement gebaseerd op een EMA goedgekeurde test
6. Patiënten kunnen ofwel chemotherapie-naïef zijn of één lijn van op platina gebaseerde chemotherapie hebben ontvangen
7. Patiënten met hersen- of leptomeningeale metastasen worden toegelaten tot de studie als de laesies asymptomatisch zijn zonder neurologische symptomen en klinisch stabiel zijn gedurende ten minste 2 weken zonder behandeling met steroïden. Patiënten die niet aan deze criteria voldoen, komen niet in aanmerking voor het onderzoek. Ze kunnen echter opnieuw worden gescreend na voltooiing van de WBRT- of gamma-mesbehandeling. Ze moeten een behandeling met corticosteroïden hebben voltooid ≥ 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling.
8. Meetbare ziekte (RECIST V1.1), vóór de eerste dosering studie medicatie
9. Getekend informed consent, goed gekeurd door de METC, voordat studie gerelateerde handelingen worden gedaan

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke significante bijkomende ziekte waarvan de onderzoeker heeft vastgesteld dat deze mogelijk verergerd wordt door het onderzoeksgeneesmiddel
2. Consumptie van middelen die CYP3A4 moduleren of middelen met mogelijke QT-verlengende effecten binnen 14 dagen voorafgaand aan opname en tijdens het onderzoek (zie gelijktijdige medicatiebeperkingen)
3. Elke klinisch significante bijkomende ziekte of aandoening die zou kunnen interfereren met, of waarvoor de behandeling zou kunnen interfereren met, de uitvoering van het onderzoek of de opname van orale medicatie, of die, naar de mening van de hoofdonderzoeker, een onaanvaardbare risico voor het onderwerp in deze studie.
4. Elke psychologische, familiale, sociologische of geografische aandoening die de naleving van de vereisten van het studieprotocol en / of de

follow-upprocedures mogelijk belemmert; die voorwaarden moeten met de patiënt worden besproken voordat de proef wordt gestart.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-03-2022
Aantal proefpersonen:	186
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Alecensa
Generieke naam:	Alectinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2023
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
CTIS	CTIS2023-506886-76-00
EudraCT	EUCTR2020-001737-NL
CCMO	NL77596.042.21
Ander register	NL9441