

Een fase 3, open-label, gerandomiseerd, actief gecontroleerd, multicenteronderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van pemigatinib versus gemcitabine plus chemotherapie met cisplatine in de eerstelijnsbehandeling van deelnemers met een niet-reseceerbaar of uitgezaaid cholangiocarcinoom met FGFR2-herschikking (FIGHT-302)

Gepubliceerd: 17-04-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513513-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstellingenEvaluëren van de werkzaamheid van pemigatinib ten opzichte van gemcitabine plus cisplatine in de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52434

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INCB54828-302 (FIGHT 302)

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Cholangiocarcinoom, Galwegkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Incyte Corporation

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Eerstelijnsbehandeling, Fase 3, FGFR2-herschikking, Niet-reseceerbaar of uitgezaaid cholangiocarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving: gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van ziekteprogressie (volgens RECIST v1.1 en beoordeeld door een onafhankelijke centrale beoordelaar [independent central reviewer, ICR]) of overlijden, al naar gelang wat zich het eerst voordoet.

Secundaire uitkomstmaten

- Algeheel responspercentage (complete respons [CR] of partiële respons [PR]): gedefinieerd als het percentage deelnemers met de beste algehele respons bestaande uit een CR of PR volgens RECIST v1.1, beoordeeld door een ICR.
- Algehele overleving: gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot overlijden door welke oorzaak dan ook.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pemigatinib is een remmer van de FGFR-familie van receptortyrosinekinases die is voorgesteld voor de behandeling van cholangiocarcinoom. Bij meerdere vormen van kanker bij mensen is aangetoond dat er een afwijkende signaaltransductie via FGFR plaatsvindt als gevolg van genamplificatie of -mutatie, chromosoomtranslocatie en ligandafhankelijke activering van receptoren. De signaaltransductie via fibroblastgroeifactorreceptoren draagt bij aan de ontwikkeling van maligniteiten, door bevordering van de proliferatie, overleving, migratie en angiogenese van tumorcellen. Incyte stelt voor pemigatinib te onderzoeken voor de behandeling van cholangiocarcinoom. In de onderzoekersbrochure (investigator's brochure, IB) staat aanvullende achtergrondinformatie over pemigatinib.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513513-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstellingen

Evalueren van de werkzaamheid van pemigatinib ten opzichte van gemcitabine plus cisplatine in de eerstelijnsbehandeling van deelnemers met cholangiocarcinoom met FGFR2-herschikking.

Secundaire doelstellingen

Evalueren van de werkzaamheid van pemigatinib ten opzichte van gemcitabine plus cisplatine in de eerstelijnsbehandeling van deelnemers met cholangiocarcinoom met FGFR2-herschikking.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, open-label, gerandomiseerd actief gecontroleerd multicenteronderzoek naar pemigatinib versus gemcitabine plus cisplatine als eerstelijnsbehandeling van deelnemers met een niet-reseceerbaar en/of uitgezaaid cholangiocarcinoom met FGFR2-herschikking. In het onderzoek zullen ongeveer 432 deelnemers worden ingesloten in een randomisatieverhouding van 1:1 gestratificeerd naar geografische regio (westelijk [Noord-Amerika en EU] vs. Azië-Pacific vs. rest van de wereld) en naar tumorlast (lokaal gevorderd vs. afgelegen metastase) in 1 van de volgende 2 behandelgroepen:

- Behandelgroep A: Pemigatinib (13,5 mg q.d.) toegediend volgens een continu behandelingschema (een cyclus duurt 3 weken).
- Behandelgroep B: Gemcitabine (1000 mg/m²) en cisplatine (25 mg/m²) toegediend als intraveneus infuus op dag 1 en 8 van elke 3-weekse cyclus gedurende

maximaal 8 cycli.

Om in aanmerking te komen voor deelname moet in het centraal laboratorium van de opdrachtgever zijn aangetoond dat bij de deelnemer FGFR2-herschikking aanwezig is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Behandelgroep A: Pemigatinib (13,5 mg per dag) toegediend volgens een continu behandelingschema (een cyclus duurt 3 weken).
- Behandelgroep B: Gemcitabine (1000 mg/m²) plus cisplatine (25 mg/m²) toegediend als intraveneus infuus op dag 1 en 8 van elke 3-weekse cyclus gedurende maximaal 8 cycli.

Inschatting van belasting en risico

Cholangiocarcinoom blijft een zeldzame en dodelijke ziekte waarbij er een grote behoefte is aan nieuwe therapieën. Een gericht geneesmiddel met een beheersbaar veiligheidsprofiel dat kan zorgen voor een significante mate van ziektebeheersing bij een moleculair gedefinieerde populatie zou daarom een wezenlijk klinisch voordeel bieden.

Combinatiebehandelingen van gemcitabine en platina zijn de eerstelijnsbehandelingen voor cholangiocarcinoom die het best bestudeerd zijn en het is aangetoond dat deze behandelingen zorgen voor een langere overleving. De toxische effecten en de langetermijngevolgen van de toediening van chemotherapie zijn echter significant en dragen typisch bij tot dosisaanpassingen en het stopzetten van de behandeling door een gebrek aan verdraagbaarheid.

Tot en met 25 november 2018 zijn er bij in totaal 105 deelnemers (99,1%) die monotherapie met pemigatinib kregen (alle doses en toedieningsschema's samengenomen) in onderzoek INCB 54828-101 tijdens de behandeling ongewenste voorvallen opgetreden (treatment-emergent adverse events: TEAE's), en, in lijn met de verwachte farmacologische werking van de remming van FGFR op de serumfosfaatspiegel, was de vaakst gemelde TEAE hyperfosfatemie (74 deelnemers [69,8%]; serumfosfaatspiegel > 5,5 mg/dl). Andere vaak gemelde TEAE's waren onder meer vermoeidheid bij 43 deelnemers (40,6%), droge mond bij 39 deelnemers (36,8%), en alopecia bij 35 deelnemers (33,0%).

Ongewenste voorvallen die zich tijdens de behandeling hebben voorgedaan bij $\geq$ 10% van de deelnemers die monotherapie met pemigatinib kregen (deel 1 en 2 samengenomen) zijn weergegeven in tabel 8 van het protocol, uitgesplitst naar dosis, toedieningsschema en in totaal.

Bij 45 deelnemers (42,5%) die monotherapie met pemigatinib kregen, deed zich ten minste 1 ernstige bijwerking voor (serious adverse event, SAE); de totale incidentie van SAE's bij het continue behandelingschema (56,7%) was hoger dan wat bij het intervalschema werd gezien (36,8%). Pneumonie was de vaakst voorkomende SAE en trad op bij 7 deelnemers (6,6%). Andere SAE's die bij meer dan 1 deelnemer voorkwamen waren onder andere rugpijn en ziekteprogressie, elk bij 4

deelnemers (3,8%); buikpijn, dehydratatie, vermoeidheid, hyponatriëmie en acuut renaal falen, elk bij 3 deelnemers (2,8%); en een verhoogde bilirubinespiegel in het bloed, cerebrovasculair accident, obstipatie, hypotensie, pijn in een extremiteit, pleurale effusie en pyrexie, elk bij 2 deelnemers (1,9%). Binnen de SOC (systeem/orgaanklasse) 'Oogaandoeningen' was er één deelnemer met een SAE in de vorm van oculaire hyperemie (graad 2), wat door de onderzoeker werd beschouwd als niet gerelateerd aan pemigatinib.

In totaal traden er bij 11 deelnemers (10,4%), van wie 7 deelnemers (9,2%) met een intervalschema en 4 deelnemers (13,3%) met een continu behandelingschema, SAE's op met een dodelijke afloop: ziekteprogressie bij 4 deelnemers (3,8%) en longontsteking, progressie van een maligne neoplasma (d.w.z. ziekteprogressie), cerebrovasculair accident, intracraniële bloeding, multi-orgaanfalen, bloeding van oesofageale varices, longontsteking, respiratoir falen en acuut respiratoir falen secundair aan acute anemie (woordelijk gebruikte term), elk bij 1 deelnemer (0,9%). Geen van deze dodelijke voorvallen hield verband met pemigatinib, naar het oordeel van de onderzoeker.

Elf deelnemers (10,4%) staakten de monotherapie met pemigatinib vanwege TEAE's; pneumonie bij 3 deelnemers (2,8%) en dehydratatie en obstructie van de dunne darm bij elk 2 deelnemers (1,9%) waren de enige TEAE's die leidden tot staken van de behandeling met pemigatinib die bij meer dan 1 deelnemer voorkwamen.

Contactpersonen

Publiek

Incyte Corporation

Augustine Cut-Off 1801
Wilmington DE 19803
US

Wetenschappelijk

Incyte Corporation

Augustine Cut-Off 1801
Wilmington DE 19803
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)

Deelnemers komen alleen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek als aan elk van de volgende criteria is voldaan:

1. In staat zijn een schriftelijk toestemmingsformulier voor het onderzoek te begrijpen en bereid dit te ondertekenen.
2. Mannelijke en vrouwelijke deelnemers van ten minste 18 jaar oud op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier; bij wettelijk minderjarige deelnemers uit Japan is schriftelijke toestemming van de ouders nodig.
3. Histologisch of cytologisch bevestigd cholangiocarcinoom dat niet eerder is behandeld en beschouwd wordt als niet-reseceerbaar en/of uitgezaaid (Fase IV volgens het AJCC Kanker Fases Handleiding [AJCC 2010]).
4. Radiografisch meetbare of door middel van CT of MRI evalueerbare ziekte volgens de criteria van RECIST v1.1.
5. ECOG-prestatiestatus 0 tot 1.
6. Gedocumenteerde FGFR2-herschikking.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers worden uitgesloten van het onderzoek als ze aan een of meer van de volgende criteria voldoen:

1. Kreeg eerdere antikanker systemische therapie voor niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde ziekte (met uitzondering van adjuvante/neoadjuvante behandeling ten minste 6 maanden voorafgaand aan de inschrijving voltooid, en deelnemers die zijn behandeld voor lokaal gevorderde ziekte met trans-arteriële chemo-embolisatie of selectieve interne bestralingstherapie, indien duidelijk bewijs van radiologische progressie wordt waargenomen vóór inschrijving, of ingeschreven vanaf amendement 6 en de deelnemer ontving 1 cyclus van gemcitabine plus cisplatine [de start van het onderzoeksgeneesmiddel {Cyclus 1

- Dag 1} moet ten minste 14 dagen en ≤ 4 weken {28 dagen} vanaf de laatste dosis van gemcitabine plus cisplatine]).
2. Bij deelnemers met levercirrose, Child-Pugh B en C (Opmerking: Ascites toegeschreven aan cholangiocarcinoom in plaats van leverdisfunctie (bijv. de aanwezigheid van peritoneale metastasen) mag niet worden ingenomen overweging bij het scoren).
 3. Toxiciteiten gerelateerd aan eerdere therapie(s) moeten CTCAE v5.0 $\leq$ graad 1 zijn op het moment van screening.
 4. Gelijktijdige antikankertherapie (bijv. chemotherapie, bestralingstherapie, chirurgie, immunotherapie, behandeling met een biologisch geneesmiddel, hormoontherapie, experimentele therapie, of tumorembolisatie), anders dan de behandelingen die in dit onderzoek worden getest.
 5. Deelnemer is een kandidaat voor mogelijk curatieve chirurgie.
 6. Huidige aanwijzingen van een klinisch significante aandoening van de cornea (waaronder, maar niet beperkt tot, bulleuze keratopathie/bandkeratopathie, cornea-abrasie, ontsteking/ulceratie en keratoconjunctivitis) of aandoening van de retina (waaronder, maar niet beperkt tot, centrale sereuze retinopathie, macula-/retinadegeneratie, diabetische retinopathie, retinaloslatie), bevestigd aan de hand van een oftalmologisch onderzoek.
 7. Bestralingstherapie toegediend binnen 4 weken voorafgaand aan insluiting/randomisatie/eerste dosis onderzoeksmiddel. Deelnemers moeten hersteld zijn van alle vormen van bestralingsgerelateerde toxiciteit, mogen geen corticosteroïden nodig hebben en mogen geen bestralingspneumonitis hebben gehad. Aanwijzingen voor fibrose binnen een bestralingsveld van eerdere radiotherapie is toegestaan met goedkeuring van de medisch monitor. Een washout-periode van 2 weken is toegestaan bij palliatieve bestraling voor ziekte niet gerelateerd aan het CZS.
 8. Bekende metastasen in het CZS of voorgeschiedenis van ongecontroleerde convulsies. Deelnemers met behandelde hersenmetastasen komen in aanmerking als er geen aanwijzingen zijn voor progressie gedurende ten minste 4 weken na op het CZS gerichte behandeling, vastgesteld aan de hand van een klinisch onderzoek en beeldvormend onderzoek van de hersenen (MRI- of CT-scan) tijdens de keuringsperiode, en ze gedurende ten minste 1 week een stabiele of afnemende dosis corticosteroïden gebruiken.
 9. Bekende bijkomende maligniteit die progressie vertoont of waarvoor actieve behandeling nodig is.
- Uitzonderingen zijn onder andere basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid of baarmoederhalskanker in situ die is behandeld met mogelijk curatieve therapie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	06-04-2020
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cisplatine
Generieke naam:	Cisplatine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gemcitabine
Generieke naam:	Gemcitabine Hydrochloride
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Not yet available
Generieke naam:	Pemigatinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2019
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-02-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-03-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

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	CTIS2024-513513-12-00
EudraCT	EUCTR2018-002894-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03656536
CCMO	NL67456.018.19