

Fase III multicenter gerandomiseerd onderzoek met via de mond toegediend LDK378 in vergelijking met standaard chemotherapie bij onbehandelde volwassenen met ALK-positieve niet-kleincellige longkanker (niet van het plaveiselcel type) stadium IIIB of IV

Gepubliceerd: 31-05-2013 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Het primaire doel is om het anti-tumor effect van LDK378 te vergelijken met standaard chemotherapie

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55921

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ASCEND-4: LDK378 vs chemo bij onbehandelde ALK+ longkanker patienten

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom, gevorderd niet-kleincellig longkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 1ste lijns therapie, ALK positief, LDK378, Longkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel is om het anti-tumor effect van LDK378 te vergelijken met standard chemotherapie, met progressievrije overleving (PFS) als uitkomstmaat zoals vastgesteld door een onafhankelijke geblindeerde review commissie (BIRC)

Secundaire uitkomstmaten

Een belangrijk secundair doel is het vergelijken van de overall survival tussen de patiënten behandeld met LDK378 en de chemotherapie.

Andere secundaire doelen zijn:

- Het bepalen van de anti-tumor activiteit van LDK378, versus chemotherapie, gemeten als overall respons, duur van respons, de mate waarin de ziekte gecontroleerd wordt en tijd tot progressie bepaalt door de BIRC en de onderzoekers
- Het bepalen van de antitumor activiteit van LDK378 versus chemotherapie, zoals gemeten door PFS bepaalt door de onderzoekers
- Het evalueren van het veiligheidsprofiel van LDK378 versus
- Het bepalen van het effect van LDK378 versus chemotherapie op basis van patient reported outcomes (PRO), waaronder de ziekte gerelateerde symptomen,

functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

- Het karakteriseren van de PK van LDK378 in deze patiëntenpopulatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker is de meest voorkomende vorm van kanker in de wereld. Niet-kleincellig longkanker (NSCLC) vormt meer dan 85% van alle gevallen van longkanker. De prognose is nog steeds slecht, ondanks behandeling met chemotherapie, met een 5-jaars overlevingskans van slechts 15%. De laatste jaren is de kennis van de biologie van NSCLC vergroot en dit heeft geleid tot de ontdekking van moleculaire pathways die een belangrijke rol spelen bij de transformatie naar kanker en bij de cel overleving. Meerdere gerandomiseerde klinische studies hebben aangetoond dat patiënten met een activerende EGFR-mutaties meer baat hebben bij EGFR TKIs dan bij de standaard chemotherapie. Het succes van EGFR TKIs benadrukt het belang van identificatie van specifieke moleculaire drivers van NSCLC zodat gerichte therapieën ontwikkeld kunnen worden. De ontdekking van anaplastisch lymfoom kinase (ALK) mutatie bij NSCLC in 2007 is een nieuwe mijlpaal in het tijdperk van de moleculaire gerichte therapie bij NSCLC. De frequentie van EML4-ALK translocatie in patiënten met NSCLC is relatief laag, ongeveer 2-8% van de geteste tumoren. Echter, gezien de hoge incidentie van longkanker, vertaalt het lage percentage zich toch in ongeveer 10.000 patiënten in de Verenigde Staten alleen. Crizotinib, een oraal beschikbaar small-molecule inhibitor van ALK, is snel en met succes ontwikkeld in patiënten met gevorderd NSCLC met een EML4-ALK-translocatie.

Gezien de geringe hoeveelheid data over de werkzaamheid bij onbehandelde patiënten, is crizotinib geen optie voor standaardbehandeling van niet eerder behandelde ALK-positieve NSCLC patiënten in grote delen van de wereld, waaronder de EU.

LDK378 is een meer potente en specifiekere inhibitor van ALK dan crizotinib en is in preklinische modellen werkzaam tegen gemuteerde versies van ALK die resistent waren voor crizotinib. Bovendien laten voorlopige resultaten van de fase I studie bemoedigende klinische activiteit zien bij patiënten die eerder behandeld zijn met chemotherapie, ongeacht eerdere behandeling met crizotinib. Omdat ALK-translocatie een belangrijke oncogene driver is, zou ALK-gerichte therapie met LDK378 verbeterde anti-kanker activiteit kunnen laten zien ten opzichte van standaard eerste lijns chemotherapie bij niet eerder behandelde patiënten met ALK+ niet-plaveiselcel NSCLC.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om het anti-tumor effect van LDK378 te vergelijken met standard chemotherapie

Onderzoeksopzet

Een open-label, gerandomiseerde (1:1), multi-center, fase III studie met actieve controle arm waarbij de effectiviteit en de veiligheid van LDK378 vergeleken wordt met standaard 1ste lijns chemotherapie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met LDK378

Inschatting van belasting en risico

- Studieduur in principe tot progressie van de ziekte. Daarna follow-up om overlevingsdata te verzamelen.
- De screening fase met uitgebreide evaluaties. Twee bezoeken tijdens de eerste cyclus en daarna een 3-wekelijks bezoek (1 per kuur).
- PK bloedafname op dag 1 en 15 van de eerste kuur, op dag 1 van kuur 2-6 en extra PK bloedafname tot 6 uur na toediening, en de volgende dag (24 uur na toediening) op de eerste dag van de cyclus 1 en 2 voor een beperkt aantal patiënten op geselecteerde sites en alleen wanneer de patiënten hiervoor apart toestemming geven.
- Lichamelijk onderzoek bij elk bezoek.
- Er zal extra bloed afgenomen worden tijdens de studievizites. Ongeveer 3-4ml per bezoek en 10 ml extra wanneer de extra PK samples genomen worden.
- Zwangerschapstest bij de screening.
- ECG bij elk bezoek en extra ECG's voor patiënten waar extra PK samples worden genomen.
- Optioneel tumorbiopsie bij ziekte progressie.
- Optionele donatie van overgebleven tumorweefsel voor toekomstig onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van niet-plaveiselcel NSCLC die ALK positief
- Nieuw gediagnosticeerde stadium IIIB of IV NSCLC of recidiverend lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC niet eerder behandeld werden met enige systemische therapie tegen kanker
- Ten minste een meetbare laesie zoals gedefinieerd RECIST 1.1.
- 18 jaar of ouder
- De levensverwachting $\geq$ 12 weken
- WHO performance status 0-2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënt wordt momenteel behandeld met coumarine derivaten anti-coagulantia.
- Patiënten met symptomatische CZS metastasen.
- Patiënten met een geschiedenis van interstitiële longziekten of pneumonitis
- Patiënt heeft thoracale radiotherapie gehad $\leq$ 4 weken voorafgaand aan de start van de studiemedicatie. Voor alle andere anatomische gebieden geldt

radiotherapie ≤ 2 weken voor aanvang van de studiemedicatie of indien niet hersteld van radiotherapie-gerelateerde toxiciteit.

- Patiënt heeft een zware operatie gehad binnen 4 weken voor de start van de studiemedicatie (2 weken voor resectie van hersenmetastasen) of niet hersteld is van bijwerkingen van een dergelijke procedure.
- Patiënten met een gelijktijdige maligniteit of geschiedenis van een kwaadaardige ziekte dan NSCLC die is gediagnosticeerd en/of behandeld binnen de laatste 3 jaar.
- Patiënt heeft klinisch significante, ongecontroleerde hartziekte en/of recente cardiale events (binnen 6 maanden)
- Patiënt zwanger is of geeft borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	17-12-2013
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Alimta
Generieke naam:	pemetrexed
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	carboplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	cisplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nnb
Generieke naam:	Ceritinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	15-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit

Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-03-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-03-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-04-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-04-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-02-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-03-2023

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2013-000319-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01828099
CCMO	NL44647.068.13

Resultaten

Einddatum onderzoek: 02-08-2023

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely