

Activiteit van op Lorlatinib gebaseerde ALK resistente mutaties in het bloed in ALK positieve NSCLC patiënten die in het verleden zijn behandeld met een tweede generatie ALK inhibitor.

Gepubliceerd: 11-05-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het onderzoeken van de progressie-vrije overlevingskans op 12 maanden (PFSR12) na lorlatinib in ALK positieve gevorderde NSCLC patiënten, die progressie hadden op tweede generatie ALK-TKI met de aanwezigheid van ALK resistente mutaties in het bloed...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55136

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EORTC 1825-LCG/ALKALINE

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

'Niet-kleincellig longkanker' en 'longkanker'

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Overige ondersteuning: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALK, Kwaliteit van leven, Lorlatinib, Niet-kleincellig longcarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Doelstellingen van de ALKALINE fase II studie:

Primaire doelstellingen: Het onderzoeken van de progressie-vrije overlevingskans op 12 maanden (PFSR12) na lorlatinib in ALK positieve gevorderde NSCLC patiënten, die progressie hadden op tweede generatie ALK-TKI met de aanwezigheid van ALK resistente mutaties in het bloed (vloeibare bipten) door Independent Central Review (ICR) beoordeling door RECIST v1.1.

Doelstellingen van de optionele prospectieve substudie:

Primaire doelstelling: Het onderzoeken van de tijd tussen de verschijning van ALK resistente mutaties tijdens respons op tweede generatie ALK TKI in het bloed (vloeibare bipten) en radiologische PD door de onderzoeker door RECIST v1.1.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

Het onderzoeken van:

- Activiteit gemeten door de Overall Response Rate (ORR), Central Nervous system response rate (CNS ORR), Duration of the response (DOR), Progression-Free Survival (PFS), Overall Survival (OS)
- Toxiciteit van lorlatinib in patiënten die in het verleden behandeld zijn met een tweede generatie ALK TKI.
- Door de patiënt gerapporteerde uitkomsten van wereldwijd gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, functionaliteit en de impact van lorlatinib op ziekte/behandeling-gerelateerde symptomen van longkanker.

Exploratieve doelstellingen:

Het beschrijven van:

- De prevalentie van ALK en andere moleculaire alteraties in het bloed ctDNA in patiënten die in het verleden behandeld zijn met een tweede generatie ALK TKI, en activiteit (zoals gemeten door PFSR12, ORR, CNS, ORR, PFS, OS) van lorlatinib in patiënten die in het verleden zijn behandeld met een tweede generatie ALK TKI.
- De overeenstemming tussen de novo tumorweefselbiopsie en bloed op hetzelfde tijdstip bij patiënten met beschikbare weefselbiopsie
- In cohort B en C: om de progressievrije overlevingspercentage na 5 maanden in cohort B en de progressievrije overlevingspercentage na 8 maanden in cohort C te onderzoeken en de bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen vast te stellen.

Doelstellingen van de optionele prospectieve substudie:

Secundaire doelstellingen:

Het vaststellen van:

- De tijd tussen de verschijning van nieuwe andere niet-ALK resistente mutaties op ALK-inhibitie tijdens de respons op second generation ALK TKI in het bloed (liquid biopsies) en radiologische progressieve ziekte door de onderzoeker door RECIST v1.1.
- De evolutie van de complexiteit van 'moleculair PD' voor PD geëvalueerd door RECIST v1.1.
- Relevantie van liquid biopsy monitoring voor klinische uitkomsten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Long kanker is the eerste oorzaak van sterfte door kanker en is wereldwijd een groot gezondheidsprobleem. Ondanks alle vooruitgangen in het stellen van diagnoses, worden de meeste patiënten nog steeds gediagnosticeerd in een gevorderd stadium waarvoor systematische therapieën de belangrijkste therapeutische strategie zijn, voornamelijk chemotherapie, immunotherapie en doelgerichte therapieën. Long kanker wordt geclassificeerd op basis van histologie subtype en niet-kleincelling long kanker (NSCLC) representeert ongeveer 85% van alle gevallen van longkanker.

In de afgelopen paar jaar zijn er verschillende moleculaire driver-veranderingen beschreven in NSCLC patiënten, zoals een EGFR mutatie en anaplastisch lymfoomkinase (ALK) en ROS1-herschikking. De ontwikkeling van zeer selectieve therapieën heeft het therapeutische arsenaal voor deze populaties, inclusief ALK-herschikkingspatiënten, vergroot.

In 2007 werd de aanwezigheid van een oncogeen fusiegen (EML4-ALK) dat delen van

het echinoderm microtubule-geassocieerde eiwitachtige 4 (EML4) -gen en het ALK-gen voor het eerst vermeld in NSCLC. Dit fusiegen codeert voor het cytoplasmatische fusie-eiwit EML4-ALK dat bij dimerisatie resulteert in constitutieve activering van het kinasedomein van ALK.

ALK-herschikkingen komen voor bij ongeveer 5% van de NSCLC-patiënten, waarbij een specifieke moleculaire populatie wordt gedefinieerd, vaker waargenomen bij jonge en niet-rokende patiënten met adenocarcinoom als histologie.

Standaard behandeling eerste lijn behandeling bestaat uit alectinib, brigatinib of ceritinib

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de progressie-vrije overlevingskans op 12 maanden (PFSR12) na lorlatinib in ALK positieve gevorderde NSCLC patiënten, die progressie hadden op tweede generatie ALK-TKI met de aanwezigheid van ALK resistente mutaties in het bloed (vloeibare bipten) door Independent Central Review (ICR) beoordeling door RECIST v1.1.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase II, multicenter, single-arm studie in gevorderde ALK positieve NSCLC patiënten, die progressie hadden op alectinib, ceritinib or brigatinib, om de activiteit (PFS) van lorlatinib volgens de aanwezigheid van ALK resistente mutaties in het bloed te evalueren.

Geschikte patiënten zullen lorlatinib ontvangen tot er sprake is van ziekte progressie, onacceptabele toxiciteit, of een voorval van een van de withdrawal criteria.

Ziekte evaluatie zal worden uitgevoerd elke 8 weken, onafhankelijk van vertraagde of onderbroken behandeling, vanaf dag 1 van cycle 1 tot week 40 en zal dan doorgaan elke 12 weken tot progressie of start van een nieuwe anti-kanker behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geschikte patiënten zullen lorlatinib innemen met de dagelijkse dosering van 100 mg (4 tabletten van 25 mg).

Inschatting van belasting en risico

De behandeling met lorlatinib is een standaard behandeling, controles middels bloedonderzoek en scans vindt plaats volgens routine dagelijkse zorg. Als extra onderzoeken worden er kwaliteit van leven vragenlijsten ingevuld en zal er

tijdens routine bloedonderzoek additioneel bloed afgenomen worden voor het bepalen van resistentie mutaties

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounier 83/11
Brussels 1200
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounier 83/11
Brussels 1200
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd ≥ 18 jaar oud
- Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van NSCLC met ALK herschikking, bepaald door FISH assay (Abbott Molecular Inc) of door Immunohistochemistry (IHC) (Ventana Inc) goedgekeurd door FDA. Vloeibare

biopsie is een aanvaardbare methode voor de diagnose van ALK-herschikking indien er geen biopsie/cytologisch specimen overblijft.

- Stadium III (niet geschikt voor lokale therapie) of stadium IV (volgens UICC TNM staging v8.0)
- WHO performance status (WHO PS) van 0-2
- Vorige behandeling met ten minste 1 tweede generatie ALK inhibitor. The tweede generatie ALK TKI (inclusies maar niet gelimiteerd tot ceritinib, alectinib, brigatinib) moet de laatste therapie zijn.
- Progressieve ziekte tijdens behandeling met een tweede generatie ALK inhibitor nog voor de toediening van lorlatinib.
- Meetbare ziekte volgens de RECIST version 1.1 door computed tomography (CT) of magnetic resonance imaging (MRI) van Borst/Abdomen/Pelvis en brain MRI uitgevoerd binnen 28 dagen voor studie enrolment
- Ten minste 1 meetbare extracraniale lesie is benodigd.
- Collectie van bloedsample voor cohort allocatie.

Als het bloed sample niet kan worden verzameld (door bijvoorbeeld weigering van de patiënt of een andere reden), is de patiënt niet geschikt voor deelname aan de studie.

- Behandelde en/of onbehandelde brein of leptomeningeale metastases zullen worden toegestaan als asymptomatische en/of gecontroleerde (stabiele dosering van steroïden 7 dagen voor de start van lorlatinib behandeling
- Adequaat been merg en orgaan functie
- Vrouwen die vruchtbaar zijn moeten een negatief serum van de zwangerschapstest hebben binnen 3 dagen voor de eerste dosering van lorlatinib
- Vrouwen die vruchtbaar zijn moeten een zeer effectieve niet-hormonale methode van contraceptie tijdens de studie behandelingsperiode en voor ten minste 35 dagen na de laatste dosering van lorlatinib gebruiken. Als een hormonale methode van contraceptie onomkoombaar is dan moet een condoom gebruikt worden in combinatie met een hormonale methode.
- Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die vruchtbaar zijn moeten effectieve contraceptie gebruiken, inclusief een condoom, en mannelijke patiënten met zwangere partners moeten condooms gebruiken, tijdens de studie behandelingsperiode en voor ten minste 14 weken na de laatste dosering van lorlatinib.
- Vrouwelijke proefpersonen die borstvoeding geven moeten stoppen met borstvoeding voorafgaand aan de eerste dosis studiebehandeling en tot 7 dagen na de laatste dosis lorlatinib.
- Patiënt is bereid en in staat om zich aan het protocol te houden voor de duur van het onderzoek inclusief behandeling en geplande bezoeken en onderzoeken inclusief follow-up.
- Voor patiëntregistratie moet schriftelijke toestemming worden gegeven volgens ICH/GCP en nationale lokale voorschriften.

Registratie in de optionele prospectieve substudie:

- De patiënt heeft ten minste 6 maanden lang een tweedegeneratie-ALK-TKI-behandeling gekregen (indien voorbehandeld met crizotinib)

OF

- De patiënt heeft ten minste 12 maanden lang een tweedegeneratie-ALK-TKI-behandeling gekregen (indien crizotinibnaïef)
- De patiënt is bereid en in staat zich te houden aan de vereisten voor de substudie, waaronder geplande bezoeken en onderzoeken, inclusief opvolging
- Voordat een patiënt wordt ingeschreven, moet schriftelijke geïnformeerde toestemming verkregen zijn, overeenkomstig de internationale conferentie voor harmonisatie/goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de nationale/lokale regelgeving.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ruggenmergcompressie. Patiënten die een adequate behandeling hebben gekregen (chirurgie of radiotherapie) en die de pijn en stabilisatie en / of herstel van neurologische symptomen / functie gedurende de 3 weken voorafgaand aan de studie adequaat onder controle hebben, zijn toegestaan
- Grote operatie binnen 4 weken voorafgaand aan de studie. Volledige wondgenezing van een grote operatie moet 3 weken vóór de eerste dosis studiebehandeling hebben plaatsgevonden.
- Kleine chirurgische ingrepen (inclusief poortinbrenging, ongecompliceerde tandextracties) zonder volledige wondgenezing uiterlijk 1 week voor de eerste dosis studiebehandeling.
- Bestralingstherapie binnen 2 weken na binnenkomst van de studie
- Elke systemische antikankertherapie of een medicamenteuze behandeling voltooid binnen 7 dagen voorafgaand aan het starten van lorlatinib (in het geval van een klinisch significant risico op tumorflare volgens de beoordeling van de onderzoeker, is discussie met EORTC vereist vóór inschrijving)
- onopgeloste toxiciteiten van eerdere systemische therapie
- Actieve infectie die therapie vereist
- Bekende actieve hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV).
- Bekend menselijk immunodeficiëntievirus (HIV), of verworven immunodeficiëntiesyndroom (AIDS) -gerelateerde ziekte
- Een van de volgende cardiale criteria:
 - Klinisch significante cardiovasculaire ziekte (die actief is of zich heeft voorgedaan <3 maanden voorafgaand aan de inschrijving): cerebrale vasculaire ongevallen / beroerte, hartinfarct, instabiele angina, congestief hartfalen (New York Heart Association Classificatieklasse $\geq$ II), tweedegraads of derde-vrij AV-blok (tenzij gestimuleerd) of een AV-blok met PR > 220 msec
 - Lopende hartritmestoornissen van NCI CTCAE graad $\geq$ 2, ongecontroleerde atriumfibrillatie van welke graad dan ook, bradycardie gedefinieerd als <50 slagen per minuut (tenzij de patiënt anders gezond is, zoals hardlopers over lange afstand, enz.)
- Abnormale linkerventrieklejectiefractie (LVEF): LVEF <50% (beoordeeld door MUGA of ECHO)

- Geschiedenis van interstitiële longziekte (ILD) of geschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis die orale of IV-steroiden (anders dan COPD-exacerbatie) of huidige pneumonitis of huidig **bewijs van interstitiële longziekte vereiste. Patiënten met een voorgeschiedenis van stralingspneumonitis zijn niet uitgesloten
- Elke ernstige of ongecontroleerde acute of chronische medische of psychiatrische aandoening, inclusief recente (in het afgelopen jaar) of actieve suïcidale ideeën of gedrag, chronisch alcoholisme, drugsverslaving of laboratoriumafwijkingen die het risico kunnen verhogen dat gepaard gaat met deelname aan onderzoek of toediening van onderzoeksproducten of kan interfereren met de interpretatie van onderzoeksresultaten en zou, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt niet geschikt maken voor dit onderzoek
- Erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie
- Onvermogen om orale tabletten te slikken en / of vast te houden of een verminderde gastro-intestinale functie of ziekte die de absorptie van lorlatinib aanzienlijk kan beïnvloeden (bijvoorbeeld ulceratieve ziekten, ongecontroleerd braken, malabsorptiesyndroom, dunne darmresectie met verminderde intestinale absorptie)
- Bewijs van actieve hematologische of primaire kwaadaardige tumormaligniteit (anders dan volledig gereseceerde niet-melanoom huidkanker, met succes behandeld in situ carcinoom bijvoorbeeld in situ baarmoederhalskanker, volledig gereseceerde en met succes behandelde papillaire schildklierkanker, of gelokaliseerde en vermoedelijke genezen prostaatkanker) binnen de laatste 3 jaar
- Geschiedenis van overgevoeligheid voor hulpstoffen van Lorlatinib
- Patiënten die momenteel minstens 3 plasmahalfwaardetijden van de sterke CYP3A4 / 5-inductor ontvangen (of niet kunnen stoppen) voordat de behandeling met lorlatinib wordt gestart) medicijnen of kruidensupplementen waarvan bekend is dat ze sterke inductoren zijn van cytochroom P450 (CYP) 3A4 / 5
- Elke psychologische, familiale, sociologische of geografische situatie die de naleving van het studieprotocol en het follow-upschema mogelijk belemmert; deze voorwaarden moeten vóór registratie in de proef met de patiënt worden besproken

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: 16-12-2020
Aantal proefpersonen: 45
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Lorviqua
Generieke naam: Lorlatinib
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-05-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-10-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-10-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-11-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	08-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2024
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2019-003862-41-NL

NCT04127110

NL72927.078.20