

Rapport og sluttmelding Skjema for løpende rapport eller sluttmelding til de regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK)

2013/185-27

Dokument-id: 1047545 Dokument mottatt 26.11.2018

Fase II studie med LDK378 hos pasienter med anaplastisk lymfokinas (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (2013/185)

1. Generelle opplysninger

a. Prosjektleder

CRIStin Person ID	18275
Navn:	Paal Fredrik Brunsvig
Akademisk grad:	MD PhD
Stilling:	Overlege
Arbeidssted:	Radiumhospitalet OUS
Arbeidsadresse:	Enhet for Utprøvende Kreftbehandling
Postnummer:	0424
Sted:	Oslo
Telefon:	22934000
E-post adresse:	pfb@ous-hf.no

b. Prosjekt

Hvilket prosjekt gjelder sluttmeldingen/rapporten?	Fase II studie med LDK378 hos pasienter med anaplastisk lymfokinas (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (2013/185)
----------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

EudraCT-nummer 2012-003474-36

2. Sluttmelding/rapport og etisk vurdering

Sluttmelding

Kortfattet, allment forståelig framstilling av prosjektets konklusjoner. Dette gjelder både positive og negative funn.

Denne studien hadde som mål å undersøke effekt og sikkerhet av ceritinib i pasienter med lokalavansert eller metastatisk ALK-positiv NSCLC (ikke-småcellet lungekreft) som ikke tidligere var blitt behandlet med crizotinib (en annen ALK-hemmer). Det var mulig å inkludere både pasienter som ikke tidligere hadde mottatt kjemoterapi og opp til tre tidligere behandlingslinjer. Alle pasienter startet med en peroral dose ceritinib på 750 mg/dag. Sykdomsstatus ble vurdert radiologisk (CT/MR) hver 8. uke i henhold til RECIST-kriterier versjon 1.1. Både utprøver og en blindet uavhengig komité vurderte bildene med hensyn på sykdomsstatus. Deres vurderinger i løp av studien var i stor grad sammenliknbare. Pasientene ble behandlet med ceritinib inntil uakseptabel toksisitet, oppstart ny kreftbehandling eller død.

Studiedeltakerne hadde en demografisk og medisinsk profil som er sammenliknbar med pasienter med samme indikasjon inkludert i andre studier.

Totalt 124 pasienter ble behandlet med ceritinib i studien fordelt på 41 sites i 16 land. Siste besøk i studien ble gjennomført 22-Jan-2018.

123 pasienter hadde tidligere vært behandlet med kjemoterapi (1-3 linjer) hvorav 122 hadde mottatt minst ett platina-basert regime. En pasient ble inkludert etter behandling per operasjon (biliær drenering).

Studien oppnådde primært endepunkt ved tidspunktet for den primære analysen. Nedenfor noen av resultatene basert på utprøvers vurdering. Tall fra blindet uavhengig komité og flere detaljer fra endelig analyse finnes i vedlagte resymé av studierapporten.

84 av pasientene (67,7%) hadde CR (komplett respons; n=2) eller PR (delvis respons, n=82) som beste respons.

Median tid til respons var 1,8 måneder der 83,3% av disse hadde den første responsen mindre enn 2 måneder etter behandlingsoppstart (variasjon 1,6–18,4 måneder).

PFS (progresjonsfri overlevelse) var 16,6 måneder med et 95% konfidensintervall lik 11,0-23,1.

72,6% av pasientene måtte ha minst en dosereduksjon. For 98,9 % skyldtes dette adverse events (AE).

Pasienter med og uten hjernemetastaser hadde sammenliknbar effekt av behandlingen med Zykadia (10 pasienter med hjernemetastaser ved baseline definert som mållesjoner).

Mest vanlige AEs var diaré (85,5%), kvalme (78,2%), oppkast (71,8%), nedsatt appetitt (55,6%) og forhøyet ALT (alanin aminotransferase, 52,4%).

De vanligste AEer grad 3-4 var forhøyede labverdier for ALT (24,2%), gammaglutamyltransferase (19,4%) og aspartat aminotransferase (12,1%).

SAEer ble rapportert i 50 pasienter (40,3%).

18 pasienter (14,5%) avsluttet studien pga AEs.

De fleste AESI (adverse events av spesiell interesse; definert for hele LDK378-programmet) ble håndtert via dosereduksjoner og/eller pauser i medisineringen.

Spørreskjemaer besvart av pasientene viste at de fleste opplevde en forbedring eller stabil livskvalitet gjennom behandlingsperioden.

Studien konkluderer med at ceritinib gir en langvarig effekt hos pasientgruppen undersøkt med tanke på ORR (total responsrate), PFS (progresjonsfri overlevelse) og OS (total overlevelse). Kombinert med en håndterbar sikkerhetsprofil gir bruk av ceritinib en positiv risiko-nytte-profil for indikasjonen ALK-positive pasienter med ikke-småcellet lungekreft som har blitt med behandlet med inntil 3 tidligere linjer kjemoterapi for avansert sykdom.

Kortfattet redegjørelse for gjennomføringen av prosjektet i forhold til opprinnelig søknad og plan for gjennomføring.

2 forskningsdeltakere var planlagt inkludert i Norge ved ett site. Totalt 4 pasienter ble screenet, og 2 av disse startet behandling med ceritinib. Pasientene som ikke kunne starte behandling ble ekskludert pga manglende sentral bekreftelse av ALK-positivitet.

Totalt 4 globale amendments ble gjort ila studien til original protokoll og godkjent av REK. Dette var endringer for å ivareta pasientenes sikkerhet, oppdatering av ny sikkerhetsinformasjon, innføre nytt sekundært endepunkt, tillate pre-screening for ALK-status før tilbakefall og under tidligere behandlingsregimer og tillate inklusjon av behandlingsnaive pasienter.

Prosjektperioden ble utvidet underveis pga god respons hos en av de norske pasientene.

Ceritinib er idag en godkjent behandling som markedsføres i Norge under navnet Zykadia (SLV-godkjenning 1. juli 2015).

3. Vedlegg

#	Type	Filnavn	Lagt inn dato
1.	Sluttmelding / publikasjon	Pub copy cldk378A2203_final csr_synopsis.pdf	26.11.18

4. Ansvarserklæring

Jeg erklærer at prosjektet vil bli gjennomført

I henhold til gjeldende lover, forskrifter og retningslinjer

I samsvar med opplysninger gitt i denne søknaden

I samsvar med eventuelle vilkår for godkjenning gitt av REK
