

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

2011/1359-30

Dokument-id: 917488 Dokument mottatt 26.09.2017

Effekt og sikkerhet av crizotinib versus pemetrexed/cisplatin eller peremetrexed/carboplatin i pasienter med lungekreft der tumor har ALK genfusjon (2011/1359)

1. Generelle opplysninger

a. Prosjektleder

| | |
|---------------------|---------------------------|
| Navn: | Åslaug Helland |
| Akademisk grad: | Dr Med |
| Klinisk kompetanse: | Overlege |
| Stilling: | Overlege |
| Arbeidssted: | Det Norske Radiumhospital |
| Arbeidsadresse: | Montebello |
| Postnummer: | 0860 |
| Sted: | Oslo |
| Telefon: | 22934000 |
| E-post adresse: | ahelland@medisin.uio.no |

b. Prosjekt

Hvilket prosjekt gjelder sluttmeldingen/rapporten?

Effekt og sikkerhet av crizotinib versus pemetrexed/cisplatin eller peremetrexed/carboplatin i pasienter med lungekreft der tumor har ALK genfusjon (2011/1359)

EudraCT-nummer 2010-021336-33

2. Sluttmelding/rapport og etisk vurdering

Sluttmelding

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

Konklusjoner fra den endelige CSR (ingen endringer basert på denne supplerende CSR):

Crizotinib-behandling resulterte i en statistisk signifikant, robust og klinisk signifikant forbedring i IRR-vurdert PFS sammenlignet med platinbasert kjemoterapi ved behandling av pasienter med tidligere ubehandlet ALK-positiv, avansert ikke-skvamøst NSCLC (median PFS 10,9 måneder vs 7,0 måneder; HR: 0,444; 1-sidig p-verdi < 0,0001).

· Crizotinibbehandling ga klinisk og statistisk signifikant forbedring i IRR-vurdert ORR sammenlignet med kjemoterapi (74% mot 45%, tosidig p-verdi < 0,0001), med objektive responser som var raske ved starten (median TTR6 uker) og holdbar (median DR estimat 49,0 uker).

· Crizotinibbehandling ga klinisk og statistisk signifikant forbedring i IRR-vurdert TTP sammenlignet med kjemoterapi (median 13,6 måneder vs 7,0 måneder, HR: 0,441, 1-sidig p-verdi < 0,0001). Denne forbedringen i TTP ble også observert når bare ekstrakranielle lesjoner ble evaluert (HR: 0,387; 1-sidig p-verdi < 0,0001). Det var en numerisk forbedring i IC-TTP i crizotinib-armen (HR: 0,595; 1-sidig p-verdi = 0,0347).

· Crizotinib hadde en tydelig bivirkningsprofil som var generelt tålelig og håndterlig ved dosering av avbrudd, dosereduksjon og / eller standard medisinsk behandling. · Crizotinib-behandling signifikant forsinket TTD i kompositt-ende punkt av lungekreftsymptomer som inkluderte smerte i bryst, hoste eller dyspnø (HR: 0,591; 2-sidig p-verdi = 0,0005).

· Crizotinib-behandling ga statistisk signifikant (2-sidig p-verdi < 0,05) større forbedring fra baseline i pasientrapporterte lungekreftsymptomer på hoste, og smerte i brystet, fysisk funksjon, global livskvalitet og generell helse status i forhold til kjemoterapien.

Oppdaterte konklusjoner om total overlevelse basert på denne supplerende CSR

• Det var ingen statistisk signifikant forbedring i sekundær utfall av operativsystemet for pasienter som ble randomisert til å få crizotinib sammenlignet med pasienter som ble randomisert til å motta kjemoterapi. Det var imidlertid en numerisk forbedring i OS i crizotinib-armen (HR: 0,760 [95% CI: 0,548, 1,053]; 1-sidig stratifisert log-rank-test p-verdi = 0,0489). Disse OS-analysene ble ikke justert for potensielt konfronterende effekter av crossover, da 144 (84,2%) pasienter i kjemoterapien fikk crizotinibbehandling som oppfølging av systemisk terapi.

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

gjennomføring.

Planlagt: 334 randomiserte pasienter. Analysert i randomisert fase: 343 pasienter ble randomisert og inkludert i Full Analysis (FA) -populasjonen (172 i crizotinib-armen og 171 i kjemoterapien). Av disse var 340 behandlede pasienter inkludert i sikkerhetsanalysen (SA) -populasjonen (171 i crizotinib-armen og 169 i kjemoterapien). Analysert i kryssfase: Totalt 109 pasienter i kjemoterapien armen krysset over for å få behandling med crizotinib.

Studiedesign: Dette er en åpen, multisenter, randomisert, fase 3, effektivitets- og sikkerhetsstudie av crizotinib versus [vs] førstelinje kjemoterapi, dvs. pemetrexed / cisplatin eller pemetrexed / karboplatin, hos pasienter med ALK-positiv, ikke- -squamisk NSCLC.

Totalt ble 334 pasienter randomisert i et 1: 1 forhold for å motta crizotinib eller kjemoterapi (pemetrexed / cisplatin eller pemetrexed / karboplatin). Valget av platin-dublett-kjemoterapi i kjemoterapien er laget av etterforskeren. Hver behandlingssyklus ble definert som 3 uker (21 dager). Randomisering ble stratifisert av Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ytelsesstatus (PS) (0-1 eller 2), rase (asiatisk eller ikke-asiatisk) og hjernemetastaser (nærvær eller fravær). Pasientene skulle fortsette i den tildelte behandlingsarmen inntil respons evalueringskriterier i faste tumorer (RECIST; Versjon 1.1) -definert progressiv sykdom (PD), bestemt ved uavhengig radiologisk gjennomgang (IRR), uakseptabel toksisitet, død eller tilbakekalling av samtykke.

I crizotinib-armen kunne pasienter fortsette behandlingen med crizotinib utover tidspunktet for RECIST-definert PD, som bestemt av IRR, etter undersøkers skjønn, dersom pasienten ble oppfattet å oppleve klinisk fordel. I kjemoterapien kan pasienter doseres i opptil 6 sykluser av kjemoterapi så lenge de oppfyller kriteriene for kjemoterapi-gjenbehandling. Hvis en pasient fullførte 6 sykluser av kjemoterapi, skulle han / hun forbli i studien uten ytterligere behandling (dvs. vedlikeholdsbehandling var ikke tillatt) og med pågående svulst vurderinger til RECIST-definert PD, som bestemt av IRR. Når pasienter i kjemoterapjonsarmen hadde RECIST-definert PD, bestemt ved IRR, ble de tillatt å krysse over for å motta behandling med crizotinib dersom de oppfylte sikkerhetssekvensene for screening / eksklusjon for crizotinib.

Planlagt: 334 randomiserte pasienter. Analysert i randomisert fase: 343 pasienter ble randomisert og inkludert i Full Analysis (FA) -populasjonen (172 i crizotinib-armen og 171 i kjemoterapien). Av disse var 340 behandlede pasienter inkludert i sikkerhetsanalysen (SA) -populasjonen (171 i crizotinib-armen og 169 i kjemoterapien). Analysert i kryssfase: Totalt 109 pasienter i kjemoterapien armen krysset over for å få behandling med crizotinib.

3. Vedlegg

| # | Type | Filnavn | Lagt inn dato |
|----|----------------|-----------------------------|---------------|
| 1. | Øvrige vedlegg | a8081014-suppl-synopsis.pdf | 25.09.17 |

2.

Sluttmelding /
publikasjon

a8081014-synopsis.pdf

25.09.17

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
