

Een fase II, multicenter, eenarmig onderzoek naar MPDL3280A bij patiënten met PD-L1-positief lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longkanker

Gepubliceerd: 26-09-2013 Laatst bijgewerkt: 22-04-2024

De primaire werkzaamheidsdoelstelling het beoordelen van de werkzaamheid van MPDL3280A bij patiënten met PD-L1*positief lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC, zoals gemeten via door de onderzoeker beoordeelde ORR volgens aangepaste RECIST....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44922

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NSCL kanker

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

Longkanker, niet-kleincellig longcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genentech, Inc

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry; Genentech;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 2, MPDL3280A, niet-kleincellig longcarcinoom, PD-L1 positief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire werkzaamheidsuitkomstmaat is door de onderzoeker beoordeelde objectieve respons (bevestigde PR of bevestigde CR) volgens aangepaste RECIST.

Secundaire uitkomstmaten

Objectieve respons (bevestigde PR of bevestigde CR) volgens RECIST v1.1 zoals bepaald door de onderzoeker

- DOR, gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste optreden van een gedocumenteerde objectieve respons tot het moment van radiografische progressie volgens RECIST v1.1 zoals bepaald door de onderzoeker, of overlijden door welke oorzaak dan ook tijdens het onderzoek
- PFS, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis MPDL3280A tot het moment van radiografische progressie volgens RECIST v1.1 zoals bepaald door de onderzoeker, of overlijden door welke oorzaak dan ook tijdens het onderzoek
- PFS volgens aangepaste RECIST, gedefinieerd als volgt:

Voor patiënten die stoppen bij eerste gedocumenteerde radiografische progressie of die tijdens het onderzoek overlijden: de tijd vanaf de eerste dosis

MPDL3280A tot het moment van progressie of overlijden

Voor patiënten die na eerste gedocumenteerde radiografische progressie doorgaan

en bij wie progressie wordt bevestigd tijdens de follow-up tumorbeoordeling of die tijdens het onderzoek overlijden: de tijd vanaf de eerste dosis MPDL3280A tot het moment van eerste gedocumenteerde progressie of overlijden

Voor patiënten die doorgaan na eerste gedocumenteerde progressie en bij wie geen progressie wordt bevestigd tijdens de follow-up tumorbeoordeling: de tijd vanaf de eerste dosis MPDL3280A tot het moment van latere radiografische progressie (d.w.z. na het eerste geval) of overlijden

- DOR, gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste optreden van een gedocumenteerde objectieve respons tot het moment van radiografische progressie volgens aangepaste RECIST zoals bepaald door de onderzoeker, of overlijden door welke oorzaak dan ook tijdens het onderzoek
- OS, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis MPDL3280A tot het moment van overlijden door welke oorzaak dan ook tijdens het onderzoek

Veiligheidsuitkomstmaten

Dit onderzoek heeft de volgende veiligheidsuitkomstmaten:

- Incidentie, aard en ernst van bijwerkingen, geclassificeerd volgens de NCI

CTCAE v4.0

- Veranderingen van vitale functies, lichamelijke bevindingen en resultaten van klinische laboratoriumtests

- Incidentie van ATA-respons op MPDL3280A en mogelijke correlatie met farmacokinetische (PK), farmacodynamische, veiligheids- en werkzaamheidsparameters

Biomarkeruitkomstmaat

Dit onderzoek heeft de volgende biomarkeruitkomstmaat:

- PD-L1-expressiestatus gedefinieerd volgens IHC- en qPCR-criteria

Farmacokinetische uitkomstmaten

Dit onderzoek heeft de volgende farmacokinetische uitkomstmaten:

- Maximale serumconcentratie MPDL3280A (C_{max}) na infusie op dag 1 van cyclus 1
- Minimale serumconcentratie MPDL3280A (C_{min}) vóór de infusie op dag 1 van cyclus 2, 4 en 8 en bij onderzoeksbeëindiging

Verkennde uitkomstmaten

Dit onderzoek heeft de volgende verkennende uitkomstmaten:

- Status van PD-L1-, immuun- en NSCLC-gerelateerde en andere verkennende biomarkers in gearchiveerde en/of vers afgenomen tumorweefsels en bloed dat is afgenomen vóór, tijdens of na behandeling met MPDL3280A of bij progressie
- Status van verkennende biomarkers in bloed, plasma of serum (inclusief, maar niet beperkt tot cytokinen zoals IFN- γ)
- Status van tumor-infiltrerende immuuncellen en biomarkers in biopten en bloed afgenomen bij de eerste aanwijzingen voor radiografische ziekteprogressie
- Status van FDG-PET-scans uitgevoerd bij de eerste aanwijzingen voor radiografische ziekteprogressie vergeleken met baseline-scans en vroege scans tijdens behandeling
- Globale gezondheidsstatus/kwaliteit van leven zoals gemeten via de vragenlijsten EORTC QLQ-C30 en QLQ-LC13

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks recente verbeteringen in de behandeling blijft de prognose voor patiënten met gevorderd NSCLC somber, met een mediane OS (algehele overleving) van ongeveer 12,5 maanden (Sandler et al. 2006). Patiënten die tweedelijsbehandeling voor hun ziekte krijgen hebben een nog beperktere prognose, met een mediane overlevingsduur van ongeveer 8*9 maanden (Stinchcombe et al. 2008). De goedgekeurde therapieën gaan gepaard met aanzienlijke toxiciteit (bijv. neuropathie, febrile neutropenie, myelosuppressie en alopecia) die de kwaliteit van leven negatief beïnvloedt. Daarom bestaat er nog steeds behoefte aan werkzaamere, beter te verdragen behandelingen. Van remming van PD-L1/PD-1-signalering is aangetoond dat het bij sommige patiënten een duurzame respons oplevert, en expressie van PD-L1 door tumorcellen correleert bij verschillende tumortypes (inclusief NSCLC) met respons op therapie (Topalian et al. 2012). Voorlopige ongepubliceerde gegevens van fase-Ia-onderzoek PCD4989g duiden erop dat de PD-L1-status van de tumor zoals vastgesteld door IHC bij patiënten met NSCLC correleert met respons op MPDL3280A. Vier van de 4 patiënten met PD-L1*positief NSCLC vertoonden een partiële respons (PR; klinische partiële respons of onbevestigde partiële respons). Slechts 4 van de 26 patiënten met PD-L1*negatief NSCLC (15%) vertoonden een objectieve respons. Een mogelijk voordeel m.b.t. OS of duurzame ziektebeheersing moet nog in gecontroleerde onderzoeken worden getest. Er bestaat op dit moment geen doelgerichte therapie voor NSCLC-patiënten met PD-L1*positieve tumoren. Deze gegevens bieden voldoende reden om de werkzaamheid van MPDL3280A te beoordelen bij patiënten met NSCLC die op basis van PD-L1-expressie in de tumor zijn geselecteerd.

Doel van het onderzoek

De primaire werkzaamheidsdoelstelling het beoordelen van de werkzaamheid van MPDL3280A bij patiënten met PD-L1*positief lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC, zoals gemeten via door de onderzoeker beoordeelde ORR volgens aangepaste RECIST.

SECUNDAIRE DOELSTELLINGEN

Dit onderzoek heeft de volgende secundaire doelstellingen:

- Beoordelen van PFS (progressievrije overleving) en DOR (duur van respons) volgens aangepaste RECIST
- Beoordelen van de werkzaamheid van MPDL3280A, zoals gemeten via door de onderzoeker beoordeelde ORR (objectief responspercentage), DOR en PFS, waarbij alle respons-eindpunten worden bepaald volgens RECIST v1.1
- Beoordelen van OS
- Beoordelen van PFS bij patiënten die een bevestigde PR of bevestigde CR vertonen volgens aangepaste RECIST op enig moment tijdens onderzoeksbehandeling

- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van MPDL3280A
- Karakteriseren van de farmacokinetiek van MPDL3280A
- Beoordelen van de incidentie en titers van ATA*s tegen MPDL3280A en onderzoeken van het mogelijke verband tussen de immunogeniciteits-respons en farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid

Onderzoeksopzet

Het betreft een fase II, wereldwijd uitgevoerd, multicenter, eenarmig onderzoek dat is opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van MPDL3280A bij patiënten met PD-L1*positief lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC te beoordelen.

In totaal zullen ongeveer 130 patiënten worden ingeschreven; ongeveer 45 onderzoeksdeelnemers zullen patiënten zijn die geen voorafgaande chemotherapie hebben gekregen voor gevorderde ziekte (cohort 1) en ongeveer 75 zullen patiënten zijn die progressie hebben vertoond tijdens of na een voorafgaand platinumhoudend chemotherapieregime voor gevorderde ziekte (cohort 2; het maximale aantal voorafgaande therapieën voor patiënten in cohort 2 is onbeperkt). In een apart cohort (cohort 3) zullen ongeveer 10 geselecteerde tweedelijnspatiënten (of patiënten in een latere lijn) met eerder behandelde hersenmetastasen deelnemen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

MPDL3280A IV (vaste dosis van 1200 mg) zal op dag van 1 van 21-daagse cycli worden toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Behandeling met MPDL3280A biedt mogelijk klinisch voordeel bij NSCLC-patiënten die zijn geselecteerd op basis van PD-L1-expressie in de tumor. Omdat de meeste MPDL3280A-gerelateerde toxiciteiten die tot op heden zijn waargenomen licht en tijdelijk van aard zijn geweest en niet overlappen met de ongewenste effecten van chemotherapie, wordt verwacht dat patiënten die niet reageren op onderzoeksbehandeling waarschijnlijk in staat zijn om daarna standaardtherapieën te krijgen waarvoor ze anders in aanmerking zouden zijn gekomen. Patiënten zullen volledig worden geïnformeerd over het risico van voortzetting van de onderzoeksbehandeling ondanks duidelijke radiografische progressie (geldt alleen voor patiënten in cohort 2 en 3; geldt niet voor eerstelijns patiënten ingeschreven voor cohort 1), en onderzoekers dienen een zorgvuldige afweging te maken van het mogelijke voordeel hiervan, rekening houdend met radiografische gegevens, biopsieresultaten en de klinische status van de patiënt.

Contactpersonen

Publiek

Genentech, Inc

1 DNA WAY MS 241 B
South San Francisco, CA 94080-4990
US

Wetenschappelijk

Genentech, Inc

1 DNA WAY MS 241 B
South San Francisco, CA 94080-4990
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)

- Leeftijd $\geq$ 18 jaar
- Histologisch of cytologisch gedocumenteerd NSCLC stadium IIIB (niet geschikt voor definitieve chemoradiotherapie), NSCLC stadium IV of recidiverend NSCLC
- PD-L1*positieve status zoals vastgesteld via een IHC-test uitgevoerd door een centraal laboratorium
- ECOG-performancestatus van 0 of 1
- Meetbare ziekte, zoals gedefinieerd door RECIST v1.1
- Voor vrouwen van vruchtbare leeftijd, een overeenkomst (door de patiënt) voor algehele

onthouding (afzien van heteroseksuele gemeenschap) of door hoog effectieve vorm(en) van anticonceptie te gebruiken (d.w.z. een middel dat resulteert in een laag falingspercentage[< 1% per jaar] bij consistent en correct gebruik) tijdens de behandelperiode en dit te continueren tot 5 maanden na de laatste dosis van atezolizumab;Inclusiecriteria die uniek zijn voor cohort 1

- Geen voorafgaande chemotherapie voor lokaal gevorderd of gemetastaseerd (d.w.z. stadium IIIB ongeschikt voor definitieve chemoradiotherapie, stadium IV, of recidiverend) NSCLC.;Inclusiecriteria die uniek zijn voor cohort 2 en 3
- Ziekteprogressie tijdens of na voorafgaande platinumhoudende chemotherapie voor lokaal gevorderd of metastatisch (d.w.z. stadium IIIB ongeschikt voor definitieve chemoradiotherapie, stadium IV, of recidiverend) NSCLC;Inclusiecriteria die uniek zijn voor cohort 3
- Diagnose van hersenmetastases via hersen-MRI of met contrastmiddel-versterkte CT;Voor meer gedetailleerde informatie zie protocol sectie 4.1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Kankerspecifieke exclusiecriteria

- Elke goedgekeurde antikankertherapie, inclusief chemotherapie of hormonale therapie binnen 3 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling.
- Behandeling met een ander experimenteel middel of deelname aan een ander klinisch onderzoek met therapeutische opzet binnen 28 dagen vóór inclusie
- Bekende ziekte van het CZS, inclusief behandelde hersenmetastasen: Cohort 1 en 2
- Leptomeningitis;Voor meer gedetailleerde informatie zie protocol sectie 4.1

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 18-12-2017
Aantal proefpersonen: 5
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NA
Generieke naam: Atezolizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-09-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-12-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-04-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-04-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-08-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

9 - Een fase II, multicenter, eenarmig onderzoek naar MPDL3280A bij patiënten met ... 25-05-2025

Datum:	11-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

	Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2013-000177-69-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01846416
CCMO	NL45044.031.13