

Een fase III, open-label, gerandomiseerd, multicenter, internationaal onderzoek van MEDI4736 gegeven als monotherapie of in combinatie met tremelimumab, bepaald door PD-L1-expressie, versus de standaardbehandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (fase IIIB-IV) die tenminste twee eerdere systemische behandelingskuren hebben gevolgd, inclusief een op platina gebaseerde chemokuur en bij wie geen EGFR-TK-activerende mutaties of ALK herschikking zijn

Gepubliceerd: 10-03-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Dit onderzoek is een fase III-, gerandomiseerd, open label-, multicentrisch onderzoek dat de werkzaamheid en veiligheid van MEDI4736 beoordeelt in vergelijking met de standaardbehandeling bij NSCLC patiënten met PD-L1-positieve tumoren en de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45219

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

D4191C00004 - ARCTIC

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Niet-kleincellige longkanker / longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase III, MEDI4736, Niet-kleincellige longkanker, Oncologie, Tremelimumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Sub-studie A (PD-L1-positieve populatie)

Beoordeling van de werkzaamheid van de MEDI4736-monotherapie in vergelijking met de standaardbehandeling op het gebied van OS en PFS.

Sub-studie B (PD-L1-negatieve populatie)

Beoordeling van de werkzaamheid van de MEDI4736+tremelimumab in vergelijking met de standaardbehandeling op het gebied van OS en PFS.

Secundaire uitkomstmaten

2 - Een fase III, open-label, gerandomiseerd, multicenter, internationaal onderzoek ... 25-05-2025

Nadere beoordeling van de werkzaamheid van MEDI4736 in vergelijking met de standaardbehandeling op het gebied van: OS12, ORR, DoR, APF6, APF12, en PFS2.

Beoordeling van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel.

Beoordeling van PK van MEDI4736 en tremelimumab.

Onderzoek van de immunogeniciteit van MEDI4736 en tremelimumab.

Beoordeling van symptomen en gezondheidgerelateerde levenskwaliteit met EORTC QLQ-C30 v3 en LC13.

Sub-studie B (PD-L1-negatieve populatie)

Beoordeling van de werkzaamheid van de MEDI4736+tremelimumab in vergelijking met a) MEDI4736 monotherapie en b) tremelimumab monotherapie op het gebied van OS en PFS.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het immuunsysteem kan tumorgerelateerde antigenen identificeren en de bijbehorende kankercellen elimineren, en speelt zo een belangrijke rol bij het voorkomen en bestrijden van tumorgroei. Een blokkade van negatieve regulerende signalen naar T-cellen, zoals het cytotoxische T-lymfocytantigeen 4 (CTLA-4) en het geprogrammeerde dood ligand 1 (PD-L1), heeft veelbelovende klinische activiteit laten zien. PD-L1 komt voor in een breed gamma aan kankers en met een hoge frequentie, tot 88% bij sommige soorten kanker.

In vitro kan een antilichaam dat de interactie tussen PD-L1 en zijn receptoren blokkeert, bijdragen aan PD-L1-afhankelijke immunosuppressieve werking en de cytotoxische activiteit van antitumor-T-cellen verhogen (Blank et al 2006). Op basis van deze resultaten zou een anti-PD-L1 antilichaam therapeutisch kunnen worden gebruikt om de antitumor-immuunrespons bij patiënten met kanker te verbeteren. Resultaten van diverse preklinische onderzoeken op basis van tumormodellen bij muizen ondersteunen deze hypothese, waarbij antilichamen gericht tegen PD-L1, of zijn receptor PD-1, anti-tumoractiviteit lieten zien (Hirano et al 2005, Iwai et al 2002, Okudaira et al 2009, Zhang et al 2008).

Voor meer informatie zie ook hoofdstuk 1. INTRODUCTIE, pagina 23-31 van klinisch onderzoeksprotocol D4191C00004, versie 1, 05 maart 2014.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek is een fase III-, gerandomiseerd, open label-, multicentrisch onderzoek dat de werkzaamheid en veiligheid van MEDI4736 beoordeelt in vergelijking met de standaardbehandeling bij NSCLC patiënten met PD-L1-positieve tumoren en de combinatie van MEDI4736 met tremelimumab (MEDI4736+tremelimumab)

De studie zal mannelijke en vrouwelijke patiënten includeren met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC (fase IIIB-IV) die ten minste 2 eerdere systemische behandelingen hebben ondergaan, waaronder 1 platinagebaseerde chemotherapiebehandeling voor NSCLC. Patiënten met bekende EGFR (epidermale groeifactorreceptor) TK (tyrosinekinase)-activerende mutaties en ALK (anaplastische lymfklierkankerkinase)-herschikkingen komen niet in aanmerking voor het onderzoek (prospectief testen is niet gepland binnen dit onderzoek).

Deze studie bestaat uit 2 sub-studies: Sub-studie A zal de onderzoekshypothese voor MEDI4736 monotherapie in patiënten met PD-L1-positieve tumoren onderzoeken en Sub-study B zal de onderzoekshypothese voor MEDI4736 met tremelimumab (MEDI4736+tremelimumab) in patiënten met PD-L1-negatieve tumoren onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Patiënten worden gerandomiseerd in een 1:1 ratio in sub-studie A en in een 1:1:1:1 ratio in sub-studie B.

Sub-studie A (patiënten met PD-L1-positieve tumoren)

- * MEDI4736 (10 mg/kg Q2W iv gedurende maximaal 12 maanden) (125 patiënten)
- * Standaardbehandeling (beperkt tot the erlotinib, gemcitabine of vinorelbine) (125 patiënten). Voor elk middel staat 4 weken gelijk aan 1 behandelingscyclus.
- * Erlotinib: eenmaal daags 150 mg als tablet voor orale toediening, ten minste 1 uur vóór of 2 uur na inname van voedsel
- * Gemcitabine: 1000 mg/m² iv gedurende 30 minuten op dag 1, 8 en 15 van

een 28-daagse cyclus

* Vinorelbine: 30 mg/m² iv op dag 1, 8, 15 en 22 van een 28-daagse cyclus.

Sub-studie B (patienten met PD-L1-negatieve tumoren)

* MEDI4736+tremelimumab (MEDI4736 20 mg/kg plus tremelimumab 1 mg/kg eenmalig elke 4 weken [Q4W] iv gedurende 12 weken [4 doses]) dan MEDI4736 alleen (10 mg/kg Q2W iv, startend vanaf Week 16, gedurende 34 weeks [18 doses]) (180 patienten)

* Standaardbehandeling (zie sub-studie A) (120 patienten)

* MEDI4736 (10 mg/kg Q2W iv gedurende maximaal 12 maanden) (120 patienten)

* tremelimumab (10 mg/kg Q4W iv gedurende 24 weeks daarna Q12W gedurende nog 24 weken) (60 patienten)

De sub-studies hoeven niet gelijktijdig te lopen, met eventuele voltooiing van de aanwerving op verschillende tijdstippen. Toewijzing aan de desbetreffende sub-studie zal worden voorafgegaan door de Pre-screening Periode, waarin de beoordeling van de PD-L1 status van de patiënt zal plaatsvinden op basis van een tumormonster. Na bevestiging van de PD-L1-status, zullen de patiënten de Screening Periode ingaan van de hen toegewezen sub-studie als deze geopend is voor werving.

De primaire doelstelling van dit onderzoek is de beoordeling van de werkzaamheid van MEDI4736-monotherapie en MEDI4736+tremelimumab in vergelijking met de standaardbehandeling wat betreft algehele overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS).

Voor meer informatie over de studieopzet zie de PROTOCOL SYNOPSIS.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Sub-studie A (patienten met PD-L1-positieve tumoren) > MEDI4736 (10 mg/kg Q2W iv gedurende maximaal 12 maanden) > Standaardbehandeling (beperkt tot the erlotinib, gemcitabine of vinorelbine). Voor elk middel staat 4 weken gelijk aan 1 behandelingscyclus. > Erlotinib: eenmaal daags 150 mg als tablet voor orale toediening, ten minste 1 uur vóór of 2 uur na inname van voedsel > Gemcitabine: 1000 mg/m² iv gedurende 30 minuten op dag 1, 8 en 15 van een 28-daagse cyclus > Vinorelbine: 30 mg/m² iv op dag 1, 8, 15 en 22 van een 28-daagse cyclus. Sub-studie B (patienten met PD-L1-negatieve tumoren) > MEDI4736+tremelimumab (MEDI4736 20 mg/kg plus tremelimumab 1 mg/kg eenmalig elke 4 weken [Q4W] iv gedurende 12 weken [4 doses]) dan MEDI4736 alleen (10 mg/kg Q2W iv, startend vanaf Week 16, gedurende 34 weeks [18 doses]) > Standaardbehandeling (zie sub-studie A) > MEDI4736 (10 mg/kg Q2W iv gedurende maximaal 12 maanden) > tremelimumab (10 mg/kg Q4W iv gedurende 24 weeks daarna Q12W gedurende nog 24 weken)

Inschatting van belasting en risico

Middelen die berusten op het tegenwerken van een remmend pad, moduleren een bestaand antigeen-specifiek T-cel-receptorsignaal en hebben een beperkt potentieel voor het bewerkstelligen van een systemische, niet-specifieke activatie van T-cellen. MEDI4736 werkt een remmende receptor (PD-L1) tegen, en als zodanig wordt, in afwezigheid van een antilichaam-specifiek T-cel receptorsignaal, niet verwacht dat het afremmen van de werking van PD-L1 een respons uitlokt. MEDI4736 heeft bij geen enkele donor en bij geen enkele van de geteste concentraties geleid tot afgifte van cytokine. De ervaring met MEDI4736 is beperkt, maar voor de 20 patiënten die tot op vandaag zijn behandeld en voor wie veiligheidsgegevens beschikbaar zijn (in de dosisescalatiefase van het onderzoek met toediening elke 2 weken) werd nog geen DLT (Dose Limiting Toxicity - dosisbeperkende toxiciteit) gemeld. De meerderheid van de bijwerkingen (bij 15 van de 20 patiënten) waren van CTCAE graad 1 of 2. Er waren geen behandelingsgerelateerde bijwerkingen van graad 3 of hoger. Zes patiënten hadden in totaal 11 behandelingsgerelateerde ernstige bijwerkingen. Er zijn vier patiënten overleden als gevolg van bijwerkingen, maar geen van deze gebeurtenissen werd door de rapporterende onderzoeker beschouwd als gerelateerd aan de behandeling met MEDI4736.

Het potentieel voor klinisch voordeel dat in verband wordt gebracht met het remmen van het PD-1/PD-L1-pad, ondersteund door objectieve reacties die zijn waargenomen tijdens eerdere onderzoeken bij NSCLC-patiënten, weegt op tegen de bekende en potentiële risico's op basis van de bijwerkingen gerapporteerd bij patiënten die zijn behandeld met MEDI4736 en andere PD-1/PD-L1-remmers. De analyse van de voordelen en risico's valt dus uit ten gunste van het uitvoeren van het voorgestelde onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Karlebyhus Astraallen
Södertälje SE 151 85
SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Karlebyhus Astraallen
Södertälje SE 151 85
SE

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)

- Minimum leeftijd 18 jaar
- Gedocumenteerde niet-kleincellige longkanker (fase IIIB/IV)
- Progressie of terugkeer van de ziekte na multimodale behandeling na zowel een op platina gebaseerde chemotherapiebehandeling als ten minste 1 aanvullende behandeling voor NSCLC
- Prestatiestatus 0 of 1 van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO)
- Geschatte levensverwachting van meer dan 12 weken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere blootstelling aan een anti-PD-1 of anti-PD-L1 antilichaam
- Hersenmetastasen of ruggenmergcompressie tenzij asymptomatisch, behandeld en stabiel (zonder vereiste van steroïden)
- Actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuunziekte in de afgelopen 2 jaar
- Bewijs van ernstige of ongecontroleerde systemische ziekte waaronder actieve bloedingsdiathese of actieve infecties inclusief hepatitis B, C en HIV
- Onopgeloste toxiciteit CTCAE> Graad 2 van afgelopen anti-kankertherapie
- Bekende EGFR TK activerende mutaties of ALK herrangschikkingen. Patienten met EGFR TK inactiverende mutaties, bijv exon 20, zijn geschikt
- Eventuele voorafgaande Graad *3 immuun-gerelateerde bijwerkingen (irAE) tijdens het ontvangen van een vorige immunotherapie of alle onopgeloste irAE> Graad 1
- Actieve of eerder gedocumenteerde inflammatoire darmziekte (bijvoorbeeld de ziekte van Crohn, ulceratieve colitis)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-11-2015
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	gemcitabine
Generieke naam:	gemcitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	tremelimumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Navelbine
Generieke naam:	vinorelbine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tarceva
Generieke naam:	erlotinib

Registratie:

Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-05-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-08-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-10-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-12-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-03-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 08-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2014-000338-46-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02352948
CCMO	NL49408.056.15