

Een gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek naar combinaties van REGN2810 (anti-PD-1-antilichaam), op platina gebaseerde doublet-chemotherapie en ipilimumab (anti-CTLA-4-antilichaam), versus pembrolizumab-monotherapie in de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker met tumoren die PD L1 $\geq 50\%$ tot expressie brengen

Gepubliceerd: 08-03-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De primaire doelstelling van het onderzoek is het vergelijken van de progressievrije overleving (PFS) van combinatietherapie met REGN2810 (cemiplimab) plus ipilimumab (hierna REGN2810/ipi genoemd) en combinatietherapie met REGN2810 plus slechts 2...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving tijdelijk gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46388

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

0456/0145 REG (R2810-ONC-16111)

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

longkanker; longtumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Regeneron Inc.

Overige ondersteuning: Regeneron Pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: longkanker, progressievrije overleving, REGN2810, vergelijking

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is progressievrije overleving (PFS) zoals beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC) op basis van beoordelingen volgens RECIST 1.1.

Secundaire uitkomstmaten

De voornaamste secundaire eindpunten zijn OS en ORR.

Andere secundaire eindpunten zijn onder meer:

- de veiligheid en verdraagbaarheid van REGN2810/ipi en REGN2810/chemo/ipi, gemeten aan de hand van de incidentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's), dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's), ernstige bijwerkingen (SAE's), overlijden en afwijkingen in laboratoriumwaarden;
- totale overleving na 12 maanden en 18 maanden;

- kwaliteit van leven, zoals gemeten met behulp van de European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) en de European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13);
 - tumormutatielast zoals beoordeeld door het Foundation Medicine
- *FoundationOne®* panel, mits het monster dat toelaat.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker is een van de meest gediagnostiseerde vormen van kankers en is de belangrijkste oorzaak van aan kanker gerelateerde sterfgevallen.

Niet-kleincellig longcarcinoom (Non-small cell lung cancer, NSCLC) vertegenwoordigt 80% tot 85% van alle vormen van longkanker en bestaat uit verschillende histopathologische subtypes, waarvan adenocarcinoom (40% tot 60%) en plaveiselcelcarcinoom (30%) de meest voorkomende zijn. Het merendeel van patiënten met NSCLC hebben ten tijde van de diagnose reeds gevorderde kanker. Met chemotherapie is de mediaan van de algemene overlevingskans voor deze patiënten 12 tot 18 maanden, en de overlevingskans over een periode van 5 jaar is 18%.

Systemische behandeling met een op platinum gebaseerde doublet-regiment, met of zonder onderhoudstherapie, was tot voor kort de standaard eerstelijns-behandeling voor alle patiënten met gevorderde NSCLC wiens tumoren geen epidermale groeifactorreceptor (EGFR) mutatie, anaplastische lymfoomkinase (ALK) mutatie, of c-ros oncogeen 1 receptor tyrosine-kinase (ROS1) fusie hebben. Ondanks de eerste behandeling met op platinum gebaseerde doublet-regimenten ontwikkelt de ziekte zich vaak, en verdere behandel mogelijkheden zijn beperkt.

De hypothese van deze studie is dat in vergelijking tot de standaardbehandeling van monotherapie met pembrolizumab, REGN2810 en ipilimumab tot maximaal 4 cycli van combinatietherapie (REGN2810/ipi) of twee cycli van REGN2810 en op platinum-gebaseerde doublet-chemotherapie en ipilimumab tot maximaal 4 cycli van combinatietherapie (REGN2810/chemo/ipi) de mediaan van progressievrije overleving (progressive-free survival, PFS) zal verlengen in eerstelijns-patiënten met gevorderde of gemetastaseerde NSCLC in wiens tumoren in $\geq 50\%$ van de cellen PD L1 zich uit.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het onderzoek is het vergelijken van de progressievrije overleving (PFS) van combinatietherapie met REGN2810 (cemiplimab) plus ipilimumab (hierna REGN2810/ipi genoemd) en combinatietherapie met REGN2810 plus slechts 2 cycli van op platina gebaseerde doublet-chemotherapie plus ipilimumab (hierna REGN2810/chemo/ipi genoemd) met de standaardzorg pembrolizumab-monotherapie in de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderde squameuze of niet-squameuze niet-kleincellige longkanker (NSCLC) bij wie de tumoren geprogrammeerde dood-ligand-1 in $\geq 50\%$ van de tumorcellen tot expressie brengen.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, wereldwijd, open-label fase 3-hoofdonderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van REGN2810/ipi versus REGN2810/chemo/ipi versus pembrolizumab-monotherapie bij patiënten met squameuze of niet-squameuze NSCLC in fase IIIB of fase IV bij wie de tumoren PD-L1 in $\geq 50\%$ van de tumorcellen tot expressie brengen en die niet eerder een systemische behandeling voor hun gevorderde ziekte hebben gekregen.

Het onderzoek bestaat uit de volgende 3 perioden: screening, behandeling en follow-up.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Behandelarm A: Pembrolizumab monotherapie 200mg Q3W gedurende 108 weken
- Behandelarm B: REGN2810 350mg Q3W gedurende 108 weken plus ipilimumab 50 mg Q6W voor een maximum van 4 doses (REGN2810/ipi)
- Behandelarm C: REGN2810 350mg Q3W gedurende 108 weken plus op platinum-gebaseerde doublet-chemotherapie Q3W en ipilumab 50mg Q6W voor een maximum van 4 doses (REGN2810/chemo/ipi)

Inschatting van belasting en risico

Deze studie is een gerandomiseerde, wereldwijde open-label fase 3-studie waarin REGN2810 /ipi of REGN2810 / chemo/ ipi wordt vergeleken met pembrolizumab monotherapie bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd, plaveiselcelig of niet-plaveiselcelig NSCLC waarvan de tumoren PD-L1 tot expressie brengen in meer dan 50% van tumorcellen en die geen eerdere systemische behandeling voor hun gevorderde ziekte hebben ontvangen. Deze studie zal open label zijn omdat de verschillen in toediening en de bekende te onderscheiden toxiciteiten van de therapieën zich niet lenen voor blinding. Omdat dit de eerste studie is om de combinatie van REGN2810 en ipilimumab en de combinatie van platinum doublet therapie en ipilimumab te evalueren, zullen de gegevens vroegtijdig worden bekeken om de veiligheid van de patiënt te garanderen. Dit gebeurt nadat de eerste 10 patiënten in de REGN2810/ipi-behandelarm en de eerste 10 patiënten in de REGN2810/chemo/ipi-behandelarm 4 weken follow-up hebben voltooid na de eerste dosis. Een extra veiligheids review zal worden gedaan door de Independent Data Monitoring Committee (IDMC) nadat de eerste 10 patiënten in de

REGN2810/ipi-behandelarm en in de REGN2810/chemo/ipi-behandelarm 4 doseringen van ipilimumab hebben ontvangen en en minstens 6 weken follow-up hebben voltooid. Deze analyse wordt gedaan over alle patiënten die combinatie therapie hebben ontvangen. De onderzoekspopulatie is beperkt tot eerdere en huidige rokers, omdat het voordeel van PD-1-blokkade niet in dezelfde mate bij niet-rokers is aangetoond, waarschijnlijk als gevolg van de lagere mutatie-belasting bij deze populatie.

Contactpersonen

Publiek

Regeneron Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown, NY 10591
US

Wetenschappelijk

Regeneron Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown, NY 10591
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)

1. Mannen en vrouwen ≥ 18 jaar oud
2. Patiënten met op histologische of cytologische gronden gedocumenteerd plaveiselcelig of niet-plaveiselcelig NSCLC in stadium IIb die niet in aanmerking komen voor behandeling met uitsluitend gelijktijdige chemoradiotherapie of patiënten met NSCLC in stadium IV als die niet eerder een systemische behandeling voor gerecidiveerde of gemetastaseerde NSCLC hebben gekregen.
3. Beschikbaarheid van een gearhiveerd of tijdens het onderzoek verkregen, met formaline gefixeerd en in paraffine ingebed tumorweefselmonster.
4. Expressie van PD-L1 in $\geq 50\%$ van de tumorcellen, wat wordt bepaald met behulp van de commercieel verkrijgbare assay.
5. Ten minste 1 met computertomografie (CT) of kernspinresonantietomografie (MRI) meetbare laesie volgens de RECIST 1.1-criteria. Te meten laesies mogen zich in een eerder bestraald veld bevinden als er gedocumenteerde (radiografische) volgens RECIST 1.1 gedefinieerde progressieve ziekte op die plaats is.
6. Functionele toestand met een ECOG-score van ≤ 1 .
7. Voorziene levensverwachting van ten minste 3 maanden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die nooit hebben gerookt, gedefinieerd als patiënten die gedurende hun hele leven ≤ 100 sigaretten hebben gerookt.
2. Actieve of onbehandelde hersenmetastasen of ruggenmergcompressie. Patiënten komen in aanmerking als metastasen van het centraal zenuwstelsel (CZS) toereikend worden behandeld en de patiënten ten minste 2 weken voorafgaand aan de opname in het onderzoek neurologisch zijn hersteld tot op het niveau van de Ausgangssituatie (behalve resterende klachten of symptomen in verband met de CZS-behandeling). Patiënten mogen niet langer worden behandeld met (immunosuppressieve doses) corticosteroïden (zie exclusie criterium 7 voor bijzonderheden over de timing van het stopzetten van de behandeling met corticosteroïden).
3. Patiënten met een tumor die positief werd bevonden voor een mutatie van het EGFR-gen of ALK-gen of een fusie van het ROS1-gen. Bij alle patiënten moet de tumor worden geëvalueerd op een mutatie van het EGFR-gen, een chromosomale afwijking betreffende het ALK-gen en een fusie van het ROS1-gen.
4. Encefalitis, meningitis of niet met medicatie onder controle gekregen epileptische aanvallen in het jaar voorafgaand aan de ondertekening van het toestemmingsformulier.
5. In de medische voorgeschiedenis is sprake van interstitiële longziekte (bv. idiopathische pulmonale fibrose, cryptogene organiserende pneumonie), actieve, niet-infectieuze pneumonitis waarvoor immunosuppressieve doses glucocorticoïden nodig waren ter ondersteuning van de behandeling of pneumonitis binnen de afgelopen 5 jaar. Bestralingspneumonitis in het bestralingsveld in de medische voorgeschiedenis is

toegestaan, zolang de pneumonitis ≥ 6 maanden voor de opname in het onderzoek was verdwenen.

6. Nog aanwezige of recente aanwijzingen voor aanmerkelijke auto-immuunziekte waarvoor behandeling met systemische immunosuppressiva nodig was, wat een risico op immuungerelateerde, tijdens de behandelingsperiode optredende ongewenste voorvallen (irTEAE's) kan inhouden. De volgende situaties leiden niet tot uitsluiting: vitiligo, jeugdastma die is verdwenen, voortdurende hypothyreoïdie waarvoor alleen hormoonvervanging nodig was of psoriasis waarvoor geen systemische behandeling nodig is.

7. Patiënten met een aandoening waarvoor behandeling met corticosteroïden nodig was (>10 mg prednison/dag of equivalent) binnen 14 dagen voorafgaand aan de randomisatie.

Fysiologische vervanging is toegestaan, ook als het gaat om doses >10 mg prednison/dag of equivalent, zolang de corticosteroïden maar niet worden toegediend voor immunosuppressieve doeleinden. Inhalatie- of topische steroïden zijn toegestaan, mits ze niet zijn bedoeld voor de behandeling van een auto-immuunziekte.

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 tijdelijk gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-07-2018
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Carboplatin 10mg/ml concentrate for solution for infusion

Generieke naam:	carboplatin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cisplatin 1mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Generieke naam:	cisplatin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gemcitabine 2g Powder for Solution for Infusion
Generieke naam:	gemcitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	not yet known
Generieke naam:	cemiplimab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Yervoy
Generieke naam:	ipilimumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2018
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2017-001041-27-NL
CCMO	NL64676.056.18