

Een open-Label, multicenter, gerandomiseerd fase-III-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van Atezolizumab (MPDL3280A, anti-PD-L1-antistof) in combinatie met carboplatine + paclitaxel of MPDL3280A in combinatie met carboplatine + nab-paclitaxel versus carboplatine + nab-paclitaxel bij chemotherapie-naïeve patiënten met squameuze niet-kleincellige longkanker in stadium IV

Gepubliceerd: 30-04-2015 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

* Doelstellingen werkzaamheid Tenzij anders gespecificeerd worden de werkzaamheidsdoelstellingen geanalyseerd voor de vergelijking van de volgende behandelingen: • Atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel (groep B) versus carboplatine + nab-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata benigne (excl. mesotheliomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47153

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata benigne (excl. mesotheliomen)

Synoniemen aandoening

Squameuze niet-kleincellige longkanker fase 4 - Longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: F Hoffmann-La Roche Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chemotherapie-naïve patiënten Niet-squameuze Kleincellige longkanker, Gerandomiseerd, Open label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De co-primaire uitkomstmaten ten aanzien van de werkzaamheid voor dit onderzoek zijn:

- PFS, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van ziekteprogressie zoals vastgesteld door de onderzoeker aan de hand van RECIST v.1.1 of overlijden ongeacht de oorzaak, wat het eerste komt voor de tGE-populatie en de ITT-populatie

- OS, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot overlijden ongeacht de oorzaak voor de ITT-populatie

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten ten aanzien van de werkzaamheid voor dit onderzoek zijn:

- OS voor de tGE-populatie
- PFS zoals vastgesteld door de onderzoeker volgens RECIST v1.1 en OS voor de TC2/3- of de IC2/3-populatie en de TC1/2/3- of de IC1/2/3-populatie
- Objectieve respons, gedefinieerd als gedeeltelijke respons (partial response, PR) of volledige respons (complete response, CR) zoals vastgesteld door de onderzoeker volgens RECIST v1.1 voor de tGE-populatie en de ITT-populatie
- DOR, gedefinieerd als het tijdsinterval vanaf het eerste optreden van een vastgelegde objectieve respons tot het tijdstip van ziekteprogressie zoals vastgesteld door de onderzoeker aan de hand van RECIST v.1.1 of overlijden ongeacht de oorzaak, wat het eerste komt voor de tGE-populatie en de ITT-populatie
- OS-percentages na 1 en 2 jaar voor de tGE-populatie en de ITT-populatie
- TTD in door de patiënt gerapporteerde longkankersymptomen, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot verslechtering (verschil van 10 punten) op elk van de EORTC QLQ-C30- en EORTC QLQ-LC13-symptoomsubschalen (hoesten, dyspneu [enkelvoudig item], dyspneu [subschaal met meerdere items], pijn op de borst en pijn van armen/schouders) voor de tGE-populatie en de ITT-populatie
- Verandering ten opzichte van baseline in door de patiënt gerapporteerde longkankersymptomen (hoesten, dyspneu en pijn op de borst) met behulp van de ernstigheidsscore van de SILC-schaal voor de tGE-populatie en de ITT-populatie
- PFS zoals vastgesteld door de onderzoeker volgens RECIST v1.1 en OS in de twee groepen met atezolizumab voor de tGE-populatie en de ITT-populatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker blijft de belangrijkste oorzaak van sterfgevallen door kanker in de wereld; het is de meest voorkomende vorm van kanker bij zowel mannen als vrouwen. In 2008 maakte longkanker 13% uit van alle nieuwe kankergevallen. Veelbelovende klinische onderzoeksdata op gebied van immunotherapie hebben aangetoond dat therapieën gericht op het verbeteren van T-cel reacties tegen kanker kan resulteren in een significante kans op een langere overleving bij patiënten met ' stadium 4' kanker

Doel van het onderzoek

* Doelstellingen werkzaamheid

Tenzij anders gespecificeerd worden de werkzaamheidsdoelstellingen geanalyseerd voor de vergelijking van de volgende behandelingen:

- Atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel (groep B) versus carboplatine + nab-paclitaxel (groep C)
- Atezolizumab + carboplatine + paclitaxel (groep A) versus carboplatine + nab-paclitaxel (groep C)

De term *tumorgenexpressie* (tGE) verwijst naar gerandomiseerde patiënten met een vastgesteld expressieniveau van een PD-L1- en T-effector-gen-signatuur in tumorweefsel, zoals geanalyseerd met gebruik van een centraal uitgevoerd assay op basis van RNA.

Een aantal werkzaamheidseindpunten worden geanalyseerd in een populatie gerandomiseerde patiënten met een vastgesteld niveau PD-L1-expressie op tumorcellen (TC*s) en tumorinfiltrerende immuuncellen (IC*s), zoals geanalyseerd met gebruik van een centraal uitgevoerde immunohistochemie (IHC)-test.

Werkzaamheidsdoelstellingen

De co-primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- Beoordeling van de werkzaamheid van atezolizumab zoals gemeten via de door de onderzoeker vastgestelde progressievrije overleving (PFS) volgens Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) voor de tGE-populatie en de *intent-to-treat*-populatie
- Beoordeling van de werkzaamheid van atezolizumab zoals gemeten door algehele overleving (OS) in de ITT-populatie

De secundaire werkzaamheidsdoelstellingen van dit onderzoek zijn:

- Beoordeling van de werkzaamheid van atezolizumab zoals gemeten door OS voor de tGE-populatie
- Beoordeling van de werkzaamheid van atezolizumab zoals gemeten via de door de onderzoeker vastgestelde PFS volgens RECIST v1.1 en OS voor de TC2/3- of de

IC2/3-populatie en de TC1/2/3- of de IC1/2/3-populatie

- Beoordeling van de werkzaamheid van atezolizumab zoals gemeten via het door de onderzoeker vastgestelde objectieve responspercentage (ORR) volgens RECIST v1.1 voor de tGE-populatie en de ITT-populatie
- Beoordeling van de werkzaamheid van atezolizumab zoals gemeten via de door de onderzoeker vastgestelde responsduur (DOR) volgens RECIST v1.1 voor de tGE-populatie en de ITT-populatie
- Beoordeling van het OS-percentages na 1 en 2 jaar in elke behandelgroep voor de tGE-populatie en de ITT-populatie
- Vaststelling van de invloed van atezolizumab zoals gemeten door tijd-tot-verslechtering (TTD) in door de patiënt gemelde longkankersymptomen hoesten, dyspneu (subschalen met een of meerdere items), pijn op de borst of arm-/schouderpijn met behulp van de Quality-of-Life Questionnaire-Core (QLQ-C30) van de European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) en de aanvullende longkankermodule (QLQ LC13) voor de tGE-populatie en de ITT-populatie
- Vaststelling van de invloed van atezolizumab zoals gemeten door verandering t.o.v. baseline (d.w.z. verbetering of verslechtering op basis van aanwezige symptomen) in door de patiënt gerapporteerde score voor longkankersymptomen (pijn op de borst, dyspneu en hoesten) met behulp van de ernstigheidsscore van de Symptoms in Lung Cancer (SILC)-schaal voor de tGE-populatie en de ITT-populatie
- Beoordeling van de werkzaamheid van het behandelregime met atezolizumab + carboplatine + paclitaxel versus atezolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel zoals gemeten via de door de onderzoeker vastgestelde PFS volgens RECIST v1.1 en OS voor de tGE-populatie en de ITT-populatie

De doelstellingen m.b.t. tot veiligheid bij deze studie zijn:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van atezolizumab voor elk van de twee vergelijkingen van behandelingen
- Het beoordelen van de incidentie en de titers van anti-therapie-antilichamen (ATA*s) tegen MPDL3280A en het verkennen van de eventuele verbanden tussen de immunogene respons en de farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid.

De doelstellingen m.b.t. de farmacokinetiek (PK) bij deze studie zijn:

- Het typeren van de farmacokinetiek van atezolizumab wanneer toegediend in combinatie met carboplatine paclitaxel (groep A) of met carboplatine nab-paclitaxel (groep B)
- Het typeren van de farmacokinetiek van carboplatine wanneer toegediend in combinatie met paclitaxel en atezolizumab (groep A) of met nab-paclitaxel met en zonder atezolizumab (groepen B en C)
- Het typeren van de farmacokinetiek van paclitaxel wanneer toegediend in combinatie met MPDL3280A en carboplatine (groep A)
- Het typeren van de farmacokinetiek van nab-paclitaxel (gerapporteerd als totaal paclitaxel) wanneer toegediend in combinatie met carboplatine met en zonder atezolizumab (groepen A en B)

De verkennende doelstellingen voor dit onderzoek zijn:

- Beoordeling van PFS na 6 maanden en na 1 jaar in elke behandelgroep
- Beoordeling van het OS-percentages na 3 jaar in elke behandelgroep
- Beoordeling van voorspellende, prognostische en farmacodynamische verkennende biomarkers in eerder afgenomen en/of vers tumorweefsel en bloed en het verband met de ziektestatus, resistentiemechanismen en/of respons op onderzoeksbehandeling
- Beoordeling van het nut van biopsie op het moment van schijnbare ziekteprogressie voor het onderscheiden van schijnbare toenames in tumorvolumes in verband met de immunomodulerende effecten van atezolizumab (d.w.z. pseudoprogressie/tumor immuuninfiltratie) van werkelijke ziekteprogressie
- Beoordeling en vergelijking van de gezondheidstoestand van de patiënt zoals vastgesteld via de EuroQoL 5 Dimensions 3-Level (EQ-5D 3L)-vragenlijst voor het genereren van bruikbaarheidsscores voor gebruik in economische modellen voor vergoeding
- Vaststelling van de invloed van atezolizumab, zoals gemeten door de verandering t.o.v. baseline in door de patiënt gerapporteerde uitkomsten van gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, longkankergerelateerde symptomen en functionering zoals vastgesteld via de EORTC QLQ-C30 en LC13

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde fase III, multicenter, open-label (IMpower131) studie om de veiligheid en werkzaamheid van atezolizumab in combinatie met carboplatine + paclitaxel of met carboplatine + nab-paclitaxel na te gaan in vergelijking met de behandeling met carboplatine + nab-paclitaxel bij ongeveer 1025 chemotherapie naïeve patiënten met squameuze niet-kleincellige longkanker (NKCLK) van stadium IV.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Testproduct (experimenteel geneesmiddel) - MPDL3280A (1200 mg IV) wordt toegediend op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen. Niet-experimentele geneesmiddelen (Comparator) - Carboplatine wordt toegediend via een IV-infuus om een initieel doelgebied onder de curve (AUC) van 6 mg/ml/min te bereiken op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen bij 4 tot 6 cycli tijdens de inductiefase. - Nab-paclitaxel (100 mg/m² IV) wordt toegediend op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 21 dagen bij 4 of 6 cycli tijdens de inductiefase. - Paclitaxel (200 mg/m² IV) wordt toegediend op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen bij 4 of 6 cycli tijdens de inductiefase - Carboplatine en paclitaxel worden toegediend aan patiënten gerandomiseerd naar groep A. Carboplatine en nab-paclitaxel worden toegediend aan patiënten in groepen B en C. Nab-paclitaxel zal voor studiedoeleinden als een IMP beschouwd worden in die landen waar nab-paclitaxel als een IMP wordt aanzien in overeenstemming met de lokale wetgeving.

Inschatting van belasting en risico

De voorgeschreven onderzoeksmiddelen kunnen bijwerkingen geven.

- mogelijke bijwerkingen (adverse events) gerelateerd aan atezolizumab zijn beschreven in het study protocol onder hoofdstuk 5.1.1 Risks Associated with atezolizumab.
- mogelijke bijwerkingen (adverse events) gerelateerd aan carboplatine zijn beschreven in het study protocol onder hoofdstuk 5.1.2 Risks Associated with carboplatine.
- mogelijke bijwerkingen (adverse events) gerelateerd aan paclitaxel zijn beschreven in het study protocol onder hoofdstuk 5.1.3 Risks Associated with paclitaxel.
- mogelijke bijwerkingen (adverse events) gerelateerd aan nab-paclitaxel zijn beschreven in het study protocol onder hoofdstuk 5.1.4 Risks Associated with nab-paclitaxel.

Het afnemen van bloedmonsters kan milde pijn, roodheid, blauwe plekken en of irritatie op de injectieplaats veroorzaken. CT-onderzoek kan ongemakkelijk voor een patiënt zijn en wanneer er contrast vloeistof per injectie wordt toegediend kan een licht, tijdelijke ongemak veroorzaken op de plaats waar de injectie wordt gegeven.

Longkanker blijft de belangrijkste oorzaak van sterfgevallen door kanker in de wereld; het is de meest voorkomende vorm van kanker bij zowel mannen als vrouwen. In 2008 maakte longkanker 13% uit van alle nieuwe kankergevallen. Veelbelovende klinische onderzoeksdata op gebied van immunotherapie hebben aangetoond dat therapieën gericht op het verbeteren van T-cel reacties tegen kanker kan resulteren in een significante kans op een langere overleving bij patiënten met ' fase 4' kanker De behandeling met atezolizumab biedt naast platinumchemotherapie de mogelijkheid voor klinische voordeel bij NSCLC patiënten.

In hoofdstuk 1.4: Study Rationale and Benefit-Risk Assessment, van het study protocol wordt de rationale van het onderzoek beschreven.

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

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)

ECOG-performancestatus van 0 of 1

histologisch of cytologisch bevestigde squameuze NKCLK van stadium IV

geen voorafgaande behandeling voor squameuze NKCLK van stadium IV;

Patiënten met een sensitiserende mutatie van het EGFR-gen moeten ziekteprogressie hebben vertoond (tijdens of na de behandeling) of intolerantie voor de behandeling met erlotinib, gefitinib of een andere EGFR- tyrosine kinaseremmer (TKI) geschikt voor de behandeling van NKCLK met EGFR-mutatie.

Patiënten met een ALK-fusiegen moeten ziekteprogressie hebben vertoond (tijdens of na de behandeling) of intolerantie voor de behandeling met een of meerdere ALK-remmers (bv. crizotinib) geschikt voor de behandeling van NKCLK bij patiënten met een ALK-fusiegen.

Patiënten die voorafgaand neo-adjuvante of adjuvante chemotherapie of chemoradiotherapie, bestralingstherapie met curatieve intentie voor niet-metastatische ziekte hebben gekregen, moeten een therapievrij interval hebben meegemaakt van ten minste 6 maanden tussen de laatste chemotherapie, bestralingstherapie of de voltooiing van chemoradiotherapie en de randomisatie.

Meetbare ziekte, zoals bepaald door de RECIST v1.1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- actieve of onbehandelde metastasen in het CZS, zoals bepaald door CT- of MRI-beoordeling tijdens de screening en voorafgaande radiografische evaluaties.
- alle goedgekeurde behandelingen voor kanker, waaronder chemotherapie of hormonale therapie binnen de 3 weken vóór er wordt gestart met de studiebehandeling. De volgende uitzonderingen worden toegestaan:
 - * hormoonsubstitutie therapie of orale anticonceptiva;
 - * TKI*s die zijn goedgekeurd voor de behandeling van NKCLK en die zijn stopgezet langer dan 7 dagen vóór randomisatie; de baseline-scan moet worden uitgevoerd na de stopzetting van de eerder toegediende TKI*s;
- vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of plannen zwanger te worden in de loop van de studie.
- een voorgeschiedenis van ernstige allergische, anafylactische of andere overgevoeligheidsreacties op chimerische of humane antilichamen of fusie-eiwitten
- positieve zwangerschapstest

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:	19-01-2016
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N.A.
Generieke naam:	Carboplatin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Abraxane
Generieke naam:	nab-paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N.A.
Generieke naam:	Paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tarceva
Generieke naam:	Erlotinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tecentriq
Generieke naam:	Atezolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	19-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-12-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-05-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-05-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2014-003208-59-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02367794
CCMO	NL52156.100.15

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 03-03-2022

Datum eerste publicatie onderzoek
30-11-2021