

Een fase III, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie van atezolizumab plus cobimetinib en vemurafenib versus placebo plus cobimetinib en vemurafenib in onbehandelde BRAF V600 mutatie positieve patiënten met inoperabel lokaal gevorderd of gemetastaseerd melanoom

Gepubliceerd: 25-10-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Deze studie zal de werkzaamheid, de veiligheid, en de farmacokinetiek van atezo + Cobi + vem evalueren in vergelijking met placebo plus cobimetinib plus vemurafenib (placebo + cobi + vem) in patiënten met niet eerder behandelde, BRAFV600 mutatie-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47276

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CO39262 TRILOGY

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, Melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atezolizumab, Cobimetinib, Melanoom, Vemurafenib

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

PFS, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van progressie van de ziekte, zoals bepaald door de onderzoeker volgens RECIST v1.1 of overlijden door elke oorzaak, hetgeen het eerste plaatsvindt.

Secundaire uitkomstmaten

- PFS, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het eerste voorkomen van progressie van de ziekte, zoals bepaald door een IRC volgens RECIST v1.1 of overlijden door elke oorzaak, welke het eerst geschiedt.
- Objectieve respons, gedefinieerd als een CR of PR gedurende twee opeenvolgende gebeurtenissen ≥ 4 weken apart, zoals bepaald door de onderzoeker volgens RECIST v1.1.
- DOR, gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste optreden van een gedocumenteerde objectieve respons tot progressie van de ziekte, zoals bepaald door de onderzoeker volgens RECIST v1.1 of overlijden door elke oorzaak, hetgeen het eerste plaatsvindt.

- OS, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot overlijden door elke oorzaak.
- 2 jaar 'landmark survival', gedefinieerd als overleving na 2 jaar.

Meer secundaire studie parameters en eindpunten worden beschreven in protocol paragraaf 2 op pagina 35-37.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoewel de prognose voor snel gediagnosticeerde oppervlakkige tumoren goed is, wordt melanoom in de gemetastaseerde setting geassocieerd met een hoge sterfte en ziekte-gerelateerde morbiditeit. De klinische resultaten van melanoompatiënten is sterk afhankelijk van het stadium van presentatie. Ondanks recente therapeutische vooruitgang blijft gemetastaseerd melanoom een van de meest dodelijke vormen van kanker, met een relatieve 5-jaars overleving van 15%-17%.

In 2012 waren er wereldwijd ongeveer 232.000 nieuwe gevallen en 55.000 sterfgevallen als gevolg van melanoom, met meer dan 100.000 nieuwe gevallen en 22.000 sterfgevallen in Europa. Bovendien neemt de incidentie van melanoom wereldwijd sneller toe dan enige andere vorm van kanker, met name in mensen met een lichte huid. Cijfers wijzen op een verdubbeling van melanoom incidentie elke 10-20 jaar. Ongeveer 50% van alle cutane melanomen hebben een activerende mutatie in BRAF, een belangrijke motor van de signalering in de RAS / RAF / MEK / ERK MAP kinase (MAPK) route. In de afgelopen jaren, zijn nieuwe middelen, met inbegrip van targeted therapieën en immuuntherapie, in de Europese Unie en de Verenigde Staten goedgekeurd voor de behandeling van BRAFV600 mutatie-positieve gevorderde melanoom. Melanoomcellen zijn ook zeer immunogeen en aldus een geschikt doelwit voor immunotheapie. Ondanks recente vooruitgang in de behandeling van patiënten met gevorderd melanoom, blijft er een noodzaak voor doeltreffendere behandelingen.

Doel van het onderzoek

Deze studie zal de werkzaamheid, de veiligheid, en de farmacokinetiek van atezo + Cobi + vem evalueren in vergelijking met placebo plus cobimetinib plus vemurafenib (placebo + cobi + vem) in patiënten met niet eerder behandelde, BRAFV600 mutatie-positieve, uitgezaaide of onverwijderbaar lokaal gevorderde

melanoom.

Onderzoeksopzet

Ongeveer 500 patiënten worden gerandomiseerd in de studie. Patiënten zullen worden gerandomiseerd in een 1: 1 verhouding in Arm A (placebo + cobimetinib + VEM) of Arm B (atezo + cobimetinib + VEM). Patiënten in beide armen zal worden behandeld met cobimetinib en vemurafenib tijdens een aanloop periode van 28 dagen. De patiënten in Arm A (controle arm) krijgen atezolizumab placebo, cobimetinib en vemurafenib (960 mg tweemaal daags [BID]). Patiënten in Arm B (experimentele arm) krijgen actief atezolizumab, cobimetinib en vemurafenib (720 mg tweemaal daags). Aangezien de vemurafenib doses verschillend zijn tussen de twee behandelingsarmen, zal vemurafenib geblindeerd zijn in beide studie armen. Om adequate blinding te garanderen, zullen de patiënten in beide armen hetzelfde aantal vemurafenib tablets krijgen; de patiënten in Arm A krijgen alleen actieve vemurafenib tabletten en patiënten in Arm B ontvangen een combinatie van actieve vemurafenib tabletten en vemurafenib placebo-tabletten. Na randomisatie, krijgen patiënten tijdens een 28-daagse aanlooperperiode behandeling met cobimetinib + VEM, gevolgd door behandeling met ofwel atezolizumab placebo + cobimetinib + VEM (Arm A) of atezolizumab + cobimetinib + VEM + VEM placebo (Arm B) in de drievoudige combinatie periode.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Atezolizumab 840 mg of placebo wordt IV door infusie toegediend op dag 1 en 15 van cyclus 1 en dag 1 en 15 (elke 2 weken) van de volgende cycli. Alle patiënten zullen cobimetinib krijgen in een dosis van 60 mg (drie 20-mg tabletten) oraal (PO) 1x per dag op de dagen 1-21 van elke cyclus van 28 dagen tijdens de run-in en drievoudige combinatie periodes. Cobimetinib moet iedere dag op hetzelfde tijdstip worden ingenomen, 's morgens met de dosis vemurafenib, en niet later dan 4 uur na de geplande tijd. Cobimetinib kan met of zonder een maaltijd worden ingenomen. Cobimetinib moeten geheel doorgeslikt worden met een glas water en mag niet worden gekauwd, geknipt, of geplet. Als een dosis van cobimetinib gemist wordt (dat wil zeggen, niet binnen 12 uur ingenomen na de geplande dosering tijd), moet de patiënt toediening hervatten met de volgende geplande dosis. Gemiste of uitgebraakte doses worden niet ingehaald. Elke dosis van vemurafenib zal bestaan >> uit vier tabletten. De patiënten in Arm A (atezo placebo + cobimetinib + VEM) ontvangen vier werkzame tabletten en patiënten in Arm B (atezo + cobimetinib + VEM + VEM placebo) ontvangen drie werkzame tabletten plus een placebo tablet. Alle patiënten zullen vemurafenib krijgen in een dosis van 960 mg (vier 240-mg tabletten) PO BID op dag 1-21 van de aanlooperperiode. De patiënten in Arm A blijven vemurafenib ontvangen in een dosering van 960 mg PO BID op de dagen 22-28 van de aanlooperperiode en de dagen 1-28 van elke cyclus van 28 dagen gedurende de drievoudige combinatie periode. Patiënten in Arm B zullen vemurafenib ontvangen in een dosis van 720 mg (drie 240-mg tabletten) plus vemurafenib placebo (één tablet) PO BID op dag 22-28 van de aanlooperperiode en dagen 1-28 elke cyclus van 28 dagen tijdens de drievoudige combinatie periode.

Inschatting van belasting en risico

Het veiligheidsplan voor patiënten in deze studie is gebaseerd op klinische ervaring met atezolizumab, cobimetinib en vemurafenib in afgeronde en lopende studies. De verwachte belangrijkste veiligheidsrisico's worden beschreven in de paragrafen 5.1.1 [atezolizumab], 5.1.2 [cobimetinib], 5.1.3 [vemurafenib], en 5.1.4 [combinatie gebruik] van het protocol. De richtlijnen voor dosisaanpassingen en onderbreking van de behandeling, maar ook de behandeling van de patiënten die bepaalde bijwerkingen ervaren, zijn te vinden in paragraaf 5.1.5.

De maatregelen zullen worden genomen om de veiligheid van de patiënten die deelnamen aan dit onderzoek te waarborgen, inclusief het gebruik van strikte inclusie en exclusie criteria en nauwkeurige controle van de patiënten in het onderzoek. Toediening van atezolizumab zal worden uitgevoerd in een gecontroleerde omgeving waarin er onmiddellijk toegang tot opgeleid personeel en adequate apparatuur en medicijnen om potentieel ernstige reacties te monitoren. Bijwerkingen worden gerapporteerd, zoals beschreven in de paragrafen 5.2-5.6. Naast het toezicht door de medische monitor en drugsafety personeel voor dit onderzoek zal een IDMC patiëntveiligheid monitoren en evalueren gedurende de studie.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

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 ≥ 18 jaar
- Histologisch bevestigd stadium IV (gemetastaseerd) of inoperabel stadium IIIc (lokaal gevorderd) melanoom, zoals gedefinieerd door de 'American Joint Committee on Cancer', 7 herziene editie
- Naïef voor voorafgaande systemische anti-kankertherapie voor melanoom (b.v. chemotherapie, hormonale therapie, gerichte therapie, immunotherapie of andere biologische therapieën), met de volgende uitzondering: neoadjuvante en/of adjuvante behandeling met chemotherapie, indien gestopt ten minste 28 dagen voor aanvang van de studiebehandeling.
- Documentatie van BRAFV600 mutatie-positieve status in melanoom tumorweefsel (gearchiveerd of nieuw verkregen) door het gebruik van een klinische mutatie test, goedgekeurd door de lokale zorgautoriteit
- Eastern Cooperative Oncology Group Prestatie Status van 0 of 1 (zie bijlage 3)
- Meetbare ziekte volgens RECIST v1.1
- Bereidheid om tumor bipten te ondergaan van toegankelijke lesies tijdens de behandeling en bij progressie voor biomarker analyses
- Levensverwachting ≥ 18 weken
- Adequate hematologische en eindorgaanfunctie, gedefinieerd door standaard laboratoriumtest resultaten, verkregen binnen 14 dagen voorafgaand aan de start van de studiebehandeling, met uitzondering van amylase, lipase en LDH waar tot 28 dagen aanvaardbaar is (met behulp van centraal laboratoriumresultaat).
- Voor patiënten die geen therapeutische antistolling krijgen: INR of aPTT $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ binnen 28 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling
- Voor patiënten die therapeutische antistolling krijgen: stabiel antistollingsmiddel regime en stabiele INR tijdens de 28 dagen vóór aanvang van de onderzoeksbehandeling
- Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: akkoord om abtinent te blijven of gebruik te maken van een anticonceptiemethode met een kans op mislukking van $<1\%$ per jaar gedurende de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling
- Voor mannen: akkoord met abtinent blijven of het gebruik van contraceptieve maatregelen, en akkoord met het afzien van het doneren van sperma

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Kanker-gerelateerde exclusiecriteria

- Grote chirurgische ingreep behalve voor diagnose binnen 4 weken voor het begin van de onderzoeksbehandeling of vooruitlopend op behoefte aan een grote chirurgische ingreep tijdens de studie
 - Traumatisch letsel binnen 2 weken voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling
 - Palliatieve radiotherapie binnen 14 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling
 - Actieve maligniteit (behalve BRAFV600 mutatie-positieve melanoom) of maligniteit binnen 3 jaar voorafgaand aan screening zijn uitgesloten, behalve gereseceerd melanoom, gereseceerde basaal celcarcinoom (BCC), gereseceerde cutane plaveiselcelcarcinoom (SCC), gereseceerd carcinoma in situ van de cervix, gereseceerd carcinoma in situ van de borst, in situ prostaatkanker, beperkt stadium blaaskanker of alle andere curatief behandelde maligniteiten waarvan de patiënt ziektevrij is voor ten minste 3 jaar;
- ### Oculaire exclusiecriteria
- Geschiedenis van of aanwezigheid van retinale pathologie op oogheelkundig onderzoek, dat wordt beschouwd als een risicofactor voor neurosensorische netvliesloslating, centrale sereuze chorioretinopathie, retinale veneuze occlusie (RVO) of neovasculaire maculadegeneratie;
- ### Cardiale exclusiecriteria
- Geschiedenis van klinisch significante cardiale dysfunctie inclusief de volgende: slecht gecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als aanhoudende, ongecontroleerde, nonepisodische baseline hypertensie constant boven de 159/99 mmHg ondanks optimaal medisch management.;
- ### Central Nervous System exclusiecriteria
- Onbehandelde of actief gevorderde CNS lesies (carcinomatosa meningitis)
 - Geschiedenis van uitzaaiingen naar de hersenstam, middenhersenen, pons of medulla, of binnen 10 mm van de optische zenuwen en chiasma
 - Geschiedenis van leptomeningeale metastasen
 - Geschiedenis van de intracraniele bloedingen;
- ### Aanvullende uitsluitingscriteria
- Huidige ernstige, ongecontroleerde systemische ziekten (waaronder, maar niet beperkt tot, klinisch significante cardiovasculaire, pulmonaire, of nierziekte) anders dan kanker
 - Verwacht gebruik van co-medicatie tijdens of binnen 7 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling waarvan bekend is dat het QT-verlenging kan veroorzaken (wat kan leiden tot torsades de pointes)
 - Eventuele psychologische, familiale, sociologische of geografische staat dat het nakomen van het protocol kan belemmeren en de follow-up na het stoppen van de behandeling
 - Geschiedenis van malabsorptie of andere klinisch significante metabolische stoornissen die kunnen interfereren met de absorptie van orale studiemedicatie
 - Zwanger zijn of borstvoeding geven, of van plan zijn zwanger te worden tijdens de studie
 - Eerdere allogene stamceltransplantatie of orgaantransplantatie
 - Geschiedenis van idiopathische longfibrose, georganiseerde pneumonie (bijv., Bronchiolitis obliterans), medicatie-geïnduceerde pneumonitis, of idiopathische longontsteking, of het bewijs van actieve longontsteking na het screenen van de borst CT-scan
 - Geschiedenis van auto-immuunziekte;
- Voor alle exclusiecriteria, zie paragraaf 4.1.2 op pagina's 50-54 van het protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-04-2017
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cotellic
Generieke naam:	Cobimetinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tecentriq
Generieke naam:	Atezolizumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zelboraf
Generieke naam:	Vemurafenib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-10-2016

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-12-2016

Soort: Eerste indiening

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: 07-09-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-09-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-10-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-11-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	10-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-03-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-12-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-04-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-10-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-11-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-08-2023
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	EUCTR2016-002482-54-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02908672
CCMO	NL59004.056.16