

Een gerandomiseerd, multicenter, dubbelblind, wereldwijd fase II-onderzoek ter bepaling van de werkzaamheid en veiligheid van een combinatietherapie van durvalumab plus olaparib vergeleken met durvalumab als monotherapie, als onderhoudstherapie bij patiënten met niet-kleincellige longkanker in stadium IV van wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na eerstelijnsbehandeling volgens de zorgstandaard met op platina gebaseerde chemotherapie in combinatie met durvalumab (ORION)

Gepubliceerd: 05-12-2018 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling:- Evalueren van de werkzaamheid van de combinatietherapie van durvalumab plus olaparib vergeleken met durvalumab als monotherapie met betrekking tot de PFS (door onderzoeker beoordeeld)Secundaire doelstellingen:- Verder...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52731

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ORION

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

longkanker, niet kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Durvalumab, non-small cell lung cancer, Olaparib, Orion

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunt/variabele primaire doelstelling:

- PFS: Tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van objectieve radiologische ziekteprogressie naar het oordeel van de onderzoeker aan de hand van RECIST 1.1 of overlijden (door elke oorzaak in afwezigheid van progressie)

Statistische overwegingen zijn beschreven in de Nederlandstalige samenvatting

Secundaire uitkomstmaten

Eindpunten/variabelen secundaire doelstellingen:

a) OS: Tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van overlijden door welke oorzaak dan ook

ORR: Percentage patiënten met een respons van CR of PR na randomisatie, naar het oordeel van de onderzoeker

DoR: Tijd vanaf de datum van de eerste gedocumenteerde respons na randomisatie tot de eerste datum van gedocumenteerde progressie of overlijden in afwezigheid van ziekteprogressie

b) PFS: Tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van objectieve radiologische ziekteprogressie in de HRRm-populatie naar het oordeel van de onderzoeker aan de hand van RECIST 1.1 of overlijden (door elke oorzaak in afwezigheid van progressie)

c) Concentratie durvalumab

d) Verandering ten opzichte van baseline en tijdsduur tot achteruitgang (voor de onderhoudsfase) in EORTC QLQ-C30 en EORTC QLQ-LC13

e) Aanwezigheid van ADA*s tegen durvalumab

Eindpunten/variabelen veiligheidsdoelstelling:

- Ongewenste voorvallen, lichamelijk onderzoeken, resultaten van laboratoriumonderzoek en vitale functies

Eindpunten/variabelen verkennende doelstellingen:

- Biomarkers (bijv. TMB, veranderingen in HRR en andere relevante genvarianten, eiwitexpressie gedetecteerd met behulp van IHC, ctDNA in

bloed, mRNA-expressie in tumor en bloed, en PD-L1-expressie) gecorreleerd met de klinische respons

- De EQ-5D-5L-utiliteitsindex van de gezondheidstoestand wordt gebruikt om de utiliteit van de gezondheidstoestand af te leiden van door de patiënt gemelde gegevens
- Verandering in specifieke behandelingsgerelateerde symptomen
- Percentage patiënten dat de huidige ernst van de symptomen beoordeelt
- Het gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen wordt vastgelegd, inclusief ziekenhuisopnames, opnames op de intensive care en verblijfsduur in het ziekenhuis

Statistische overwegingen zijn beschreven in de Nederlandstalige samenvatting

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rationale:

Huidige therapieën volgens de zorgstandaard (SoC) voor gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) hebben gemengde uitkomsten, met een respons op eerstelijns systemische chemotherapie van ongeveer 20% tot 40% en een mediane algehele overleving (OS) van ongeveer 11 tot 14 maanden (Breslow 1974, Carbone et al., 2017, Paz-Ares et al., 2013, Socinski et al., 2018, Gandhi et al., 2018). De behandelingen gaan gepaard met verschillende significante bijwerkingen, waaronder neutropenie, misselijkheid, braken en uitdroging, en alopecie (Sandler et al., 2006, Scagliotti et al., 2008). In onderzoeken KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-189 en KEYNOTE-407, alsmede in onderzoeken IMpower131 en IMpower150, is aangetoond dat immunotherapie alleen of in combinatie met chemotherapie een effectieve eerstelijnsbehandeling kan zijn voor patiënten met gemetastaseerde NSCLC (Gandhi et al., 2018, Jotte et al., 2018, Lopes et al., 2018, Paz-Ares et al., 2018, Reck et al., 2016, Socinski et al., 2018).

De resultaten van deze onderzoeken zijn bemoedigend en duiden op een

aanzienlijke vooruitgang, maar er is nog meer verbetering nodig. Alle hierboven genoemde onderzoeken leverden een mediane progressievrije overleving (PFS) op van < 1 jaar. Bovendien zijn er als onderhoudsbehandeling geen goedgekeurde combinatiekuren op basis van immunotherapie voor patiënten met een squameuze histologie. Toegenomen DNA-schade, door remming van poly-adenosine-5'-difosfaatribose [poly-(ADP-ribose)]-polymerase (PARP) kan niet alleen antitumoractiviteit induceren, maar ook de tumorimmunogeniciteit modifieren en tumoren sensibiliseren voor immuun-checkpoint-remmers, waardoor een langduriger antitumorrespons gestimuleerd wordt. Daarom wordt in dit fase II-onderzoek de combinatie van durvalumab plus olaparib onderzocht om vast te stellen of deze combinatie als onderhoudsbehandeling kan zorgen voor een langere PFS bij patiënten met NSCLC in stadium IV die geen progressie heeft vertoond na op platina gebaseerde SoC-chemotherapie met durvalumab.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Evalueren van de werkzaamheid van de combinatietherapie van durvalumab plus olaparib vergeleken met durvalumab als monotherapie met betrekking tot de PFS (door onderzoeker beoordeeld)

Secundaire doelstellingen:

- Verder beoordelen van de werkzaamheid van de combinatietherapie van durvalumab plus olaparib vergeleken met durvalumab als monotherapie met betrekking tot de OS, ORR en DoR
- Verder beoordelen van de werkzaamheid van de combinatietherapie van durvalumab plus olaparib vergeleken met durvalumab als monotherapie met betrekking tot de PFS (naar het oordeel van de onderzoeker) in de HRRm-populatie
- Beoordelen van de PK van durvalumab in combinatie met olaparib
- Beoordelen van ziektegerelateerde symptomen en ziektegerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) bij patiënten die behandeld zijn met de combinatie van durvalumab plus olaparib vergeleken met durvalumab als monotherapie
- Onderzoeken van de immunogeniciteit van durvalumab

Veiligheidsdoelstelling:

- Beoordelen van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van de combinatietherapie van durvalumab plus olaparib vergeleken met durvalumab als monotherapie

Verkennde doelstellingen:

- Beoordelen van bloed- en weefselmonsters bij baseline (voor de aanvangstherapie- en onderhoudsfases) en/of tijdens de behandeling, op immuungerelateerde markers, mRNA-/eiwitsignaturen en DNA-mutaties/-signaturen met voorspellende waarde voor het klinisch voordeel van een combinatietherapie van durvalumab plus olaparib vergeleken met durvalumab als monotherapie.
- Verkennen van de impact van de behandeling en ziektestatus op de utiliteit van de gezondheidstoestand met behulp van de EQ-5D-5L

- Beoordelen van aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen aan de hand van de PRO-CTCAE
- Beoordelen van de algemene indruk van de patiënt van de ernst van hun kankersymptomen aan de hand van de PGIS
- Verkennen van de impact van de behandeling en de ziekte op het gebruik van gezondheidsvoorzieningen

Onderzoeksopzet

Algemene opzet:

Dit is een gerandomiseerd, multicenter, dubbelblind, wereldwijd fase II-onderzoek ter bepaling van de werkzaamheid en veiligheid van een combinatietherapie van durvalumab plus olaparib vergeleken met durvalumab als monotherapie, als onderhoudstherapie bij patiënten met niet-kleincellige longkanker in stadium IV van wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na eerstelijnsbehandeling volgens de zorgstandaard met op platina gebaseerde chemotherapie in combinatie met durvalumab. Aan het onderzoek nemen ongeveer 80 centra deel. Tijdens de aanvangstherapiefase worden ongeveer 350 tot 400 patiënten gedurende 4 cycli behandeld met durvalumab in combinatie met de door de onderzoeker gekozen op platina gebaseerde doublettherapie voor squameuze NSCLC (paclitaxel als albumine gebonden nanodeeltjes [nab-paclitaxel] plus carboplatine of gemcitabine plus carboplatine/cisplatine) en niet-squameuze NSCLC (nab-paclitaxel plus carboplatine of pemetrexed plus carboplatine/cisplatine).

Naar schatting zullen ongeveer 350 tot 400 patiënten gaan deelnemen aan de aanvangstherapiefase, zodat ongeveer 250 patiënten die geen progressie hebben vertoond (d.w.z. die gedurende de gehele aanvangstherapiefase een volledige respons [CR], partiële respons [PR] of stabiele ziekte [SD] hadden naar het oordeel van de onderzoeker aan de hand van RECIST 1.1) gerandomiseerd worden naar de onderhoudsfase van het onderzoek (patiënten die de aanvangstherapiefase voltooien en niet gerandomiseerd worden, kunnen geen durvalumab blijven gebruiken). Patiënten worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar een onderhoudstherapie met durvalumab plus placebo of met durvalumab plus olaparib. De randomisatie wordt gestratificeerd naar histologisch subtype (squameus of niet-squameus) en objectieve respons (CR/PR of SD; verkregen bij het laatste bezoek vóór de randomisatie [scan in cyclus 4]) tijdens de aanvangstherapiefase.

Bevestiging dat proefpersonen voldoen aan de deelnamecriteria voor randomisatie (scan voor bepaling van de geschiktheid en andere specifieke criteria; zie paragraaf 5.1 en 5.2 voor criteria waaraan bij de randomisatie moet worden voldaan) vindt plaats 14 tot 28 dagen na dag 1 van cyclus 4 van de aanvangstherapiefase. Labobepalingen om na te gaan of de patient in aanmerking komt voor deelname, moeten afgenomen worden na de laatste dosis van de chemotherapie in de aanvangstherapiefase. Als is vastgesteld dat de patiënt in aanmerking komt voor deelname, wordt de patiënt binnen 5 weken na dag 1 van

cyclus 4 van de aanvangstherapiefase gerandomiseerd; alles moet in het werk worden gesteld om de tijd tussen de bevestiging van de geschiktheid, randomisatie en aanvang van de onderhoudsbehandeling te beperken. Patiënten krijgen de onderhoudsbehandeling tot aan specifieke criteria voor staking van de behandeling wordt voldaan, waaronder klinische ziekteprogressie (beoordeeld door de onderzoeker) of progressieve ziekte op basis van radiologie volgens de definitie van RECIST 1.1, onaanvaardbare toxiciteit en intrekken van de toestemming. Tijdens het onderzoek is cross-over niet toegestaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandelingen en behandelduur: Durvalumab (MEDI4736) en op platina gebaseerde chemotherapie (aanvangstherapiefase) Tijdens de aanvangstherapiefase krijgen alle patiënten gedurende 4 cycli elke 3 weken 1500 mg durvalumab via intraveneuze (i.v.) infusie, tenzij er sprake is van onaanvaardbare toxiciteit, intrekken van de toestemming of als aan een ander criterium voor staking van de behandeling is voldaan. Als het gewicht van de patiënt afneemt tot 30 kg of minder, dient de patiënt na overleg tussen de onderzoeker en de onderzoeksarts een gewichtsafhankelijke dosering te krijgen die equivalent is aan 20 mg/kg durvalumab om de 3 weken tot het gewicht is toegenomen tot > 30 kg, waarna de patiënt de vaste dosering van 1500 mg durvalumab om de 3 weken dient te krijgen. Als de toediening tijdens het behandelingschema voor durvalumab wordt uitgesteld, dienen alle daaropvolgende toedieningsdagen voor durvalumab te worden uitgesteld om te zorgen dat het interval tussen onderzoeksbehandelingen altijd ten minste 21 dagen is. De standaardduur van een infusie is 60 minuten. In het geval dat de infusie wordt onderbroken, mag de totale toegestane infusieduur niet langer zijn dan 8 uur bij kamertemperatuur. Naast durvalumab krijgen de patiënten in de aanvangstherapiefase ook 1 van de volgende SoC-kuren als onderdeel van hun behandeling (durvalumab wordt eerst geïnfundeerd, gevolgd door de SoC-chemotherapie): - Nab-paclitaxel plus carboplatine (squameuze en niet-squameuze patiënten): Nab-paclitaxel 100 mg/m² via i.v. infusie op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 3 weken en carboplatine oppervlak onder de concentratie-tijdcurve (AUC) 5 of 6 via i.v. infusie op dag 1 van elke cyclus van 3 weken, gedurende 4 cycli (afbeelding 2). - Gemcitabine plus carboplatine (alleen squameuze patiënten): Gemcitabine 1000 of 1250 mg/m² via i.v. infusie op dag 1 en 8 van elke cyclus van 3 weken en carboplatine AUC 5 of 6 via i.v. infusie op dag 1 van elke cyclus van 3 weken, gedurende 4 cycli (afbeelding 3). - Gemcitabine plus cisplatine (alleen squameuze patiënten): Gemcitabine 1000 of 1250 mg/m² via i.v. infusie op dag 1 en 8 van elke cyclus van 3 weken en cisplatine 75 mg/m² via i.v. infusie op dag 1 van elke cyclus van 3 weken, gedurende 4 cycli (afbeelding 3) - Pemetrexed plus carboplatine (alleen niet-squameuze patiënten): Pemetrexed 500 mg/m² en carboplatine AUC 5 of 6 via i.v. infusie op dag 1 van elke cyclus van 3 weken, gedurende 4 cycli (afbeelding 4). Onderhoudstherapie met pemetrexed is niet toegestaan na de aanvangstherapiefase. - Pemetrexed plus cisplatine (alleen niet-squameuze patiënten): Pemetrexed 500 mg/m² en cisplatine 75 mg/m² via i.v. infusie op dag 1 van elke cyclus van 3 weken, gedurende 4 cycli (afbeelding 4). Onderhoudstherapie met pemetrexed is niet toegestaan na de aanvangstherapiefase. In het geval dat de behandeling volgens de zorgstandaard tijdens de aanvangstherapiefase wordt uitgesteld, moet ook de toediening van durvalumab worden uitgesteld. In geval van ongunstige verdraagbaarheid kan de patiënt op elk gewenst moment tijdens het onderzoek overschakelen van een behandeling met

cisplatine op carboplatine en vice versa. Durvalumab als monotherapie en durvalumab plus olaparib als combinatietherapie (onderhoudsfase) Tijdens de onderhoudsfase krijgen alle patiënten 1500 mg durvalumab om de 4 weken via i.v. infusie. Patiënten krijgen ook continu b.i.d. 300 mg orale olaparib (behandelgroep durvalumab plus olaparib) of overeenkomstige placebo (behandelgroep durvalumab plus placebo) tot klinische ziekteprogressie (beoordeeld door de onderzoeker) of progressieve ziekte op basis van radiologie volgens de definitie in RECIST 1.1 (afbeelding 5 en afbeelding 6), tenzij er sprake is van onaanvaardbare toxiciteit, intrekken van de toestemming of als aan een ander criterium voor staking van de behandeling wordt voldaan. Voordat een behandeling met olaparib/placebo wordt ingezet moet de patiënt eerst aan de hematologische/klinisch-chemische vereisten voldoen die in paragraaf 1.1 worden beschreven zonder bloedtransfusies in de afgelopen 28 dagen. Als het gewicht van de patiënt afneemt tot 30 kg of minder, dient de patiënt na overleg tussen de onderzoeker en de onderzoeksarts een gewichtsafhankelijke dosering te krijgen die equivalent is aan 20 mg/kg durvalumab om de 4 weken tot het gewicht is toegenomen tot > 30 kg, waarna de patiënt de vaste dosering van 1500 mg durvalumab om de 4 weken dient te krijgen. Als de toediening tijdens het behandelingschema voor durvalumab wordt uitgesteld, dient daarna de tijdsperiode tussen 2 opeenvolgende doses durvalumab ten minste 21 dagen te bedragen; als durvalumab is uitgesteld, mag de toediening van olaparib/placebo volgens schema worden voortgezet. De standaardduur van een infusie van durvalumab is 60 minuten. In het geval dat de infusie wordt onderbroken, mag de totale toegestane infusieduur niet langer zijn dan 8 uur bij kamertemperatuur. Zie paragraaf 7.1 voor nadere informatie over het staken van de behandeling met durvalumab of olaparib/placebo in de onderhoudsfase. Behandelduur Tenzij aan specifieke criteria voor staking van de behandeling wordt voldaan, wordt de behandeling met durvalumab plus chemotherapie tijdens de aanvangstherapiefase gedurende slechts 4 cycli gegeven. Er is geen maximale behandelduur voor de onderhoudsfase; patiënten krijgen de onderhoudsbehandeling tot aan specifieke criteria voor staking van de behandeling wordt voldaan, waaronder klinische ziekteprogressie (beoordeeld door de onderzoeker) of progressieve ziekte op basis van radiologie volgens de definitie van RECIST 1.1, onaanvaardbare toxiciteit en intrekken van de toestemming. Progressie tijdens de behandeling Patiënten met klinische ziekteprogressie (naar het oordeel van de onderzoeker) in de aanvangstherapie- of onderhoudsfase van het onderzoek komen niet in aanmerking voor behandeling tijdens de progressie. Patiënten die in cyclus 2 van de aanvangstherapiefase klinische stabiel zijn volgens de definitie van RECIST 1.1 voor progressieve ziekte op basis van radiologie, kunnen de onderzoekbehandeling naar inzicht van de onderzoeker en de patiënt voortzetten; als de patiënt in cyclus 4 echter nog steeds progressieve ziekte op basis van radiologie vertoont volgens de definitie in RECIST 1.1, komt de patiënt niet in aanmerking voor de onderhoudsfase van het onderzoek. Patiënten die de aanvangstherapiefase voltooien en niet gerandomiseerd zijn, kunnen geen durvalumab blijven gebruiken. Tijdens de onderhoudsfase mogen patiënten die klinisch stabiel zijn wat betreft progressieve ziekte op basis van radiologie volgens RECIST 1.1 de onderzoeksbehandeling voortzetten naar inzicht van de onderzoeker en de patiënt. Na de eerste progressieve ziekte op basis van radiologie volgens de definitie in RECIST 1.1 moet een follow-upscan worden gemaakt, bij voorkeur bij het volgende (en niet later dan het volgende) geplande bezoek voor beeldvormend onderzoek, en niet minder dan 4 weken na de eerdere beoordeling van ziekteprogressie; deze follow-upscan wordt geëvalueerd aan de hand van de criteria voor bevestiging van radiologische progressie die in bijlage F worden beschreven. De tumoren van patiënten met progressieve ziekte in de onderhoudsfase die het

onderzoeksmiddel (IP) blijven gebruiken naar inzicht van de onderzoeker en de patiënt (na overleg met AstraZeneca) worden gedurende de behandeling volgens het reguliere beeldvormingsschema geëvalueerd. Patiënten mogen hun immunotherapie of het gebruik van olaparib/placebo echter niet voortzetten als progressie optreedt na bevestigde respons (CR of PR volgens de definitie van RECIST 1.1) in de doellaesies op de aanvangstherapie- (durvalumab plus chemotherapie) of onderhoudsbehandeling (durvalumab of olaparib/placebo) van het onderzoek, ongeacht het verschijnen van nieuwe laesies. Patiënten die het gebruik van durvalumab hebben gestaakt, mogen na progressie niet met olaparib/placebo als monotherapie worden behandeld. Follow-up van patiënten na het staken van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel Patiënten die de behandeling in de onderhoudsfase om een andere reden hebben gestaakt dan wegens progressieve ziekte op basis van radiologie volgens de definitie in RECIST 1.1 krijgen follow-upbeoordelingen van hun tumor tot progressieve ziekte op basis van radiologie volgens RECIST 1.1 plus een of meer aanvullende follow-upscans als dit klinisch haalbaar is. Patiënten bij wie de behandeling is gestaakt vanwege progressieve ziekte op basis van radiologie volgens de definitie van RECIST 1.1 krijgen één of meer aanvullende follow-upscans als dit klinisch haalbaar is. Alle patiënten worden gevolgd met betrekking tot hun overleving. Voor patiënten die om eender welke reden niet gerandomiseerd worden naar de onderhoudsfase, is geen follow-up beoordeling vereist.

Inschatting van belasting en risico

- De risico's verbonden aan de studiemedicaties durvalumab (inclusief de intraveneuze toediening) en olaparib.
- De risico's verbonden aan de chemotherapie volgens de zorgstandaard
- De risico's verbonden aan de combinatietherapie van durvalumab met chemotherapie en de combinatie van durvalumab met olaparib.
- De mogelijke interacties met andere medicaties en met oa pompelmoessap
- De mogelijke risico's van bloedname, MRI/CT scans en biopsies

Deze risico's zijn in detail beschreven in de patienteninformatie

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Building 411A Floor 4
Södertälje SE-151 85
SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Building 411A Floor 4
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)

Patiënten komen uitsluitend in aanmerking voor inclusie in het onderzoek indien alle volgende inclusiecriteria en geen van de exclusiecriteria van toepassing zijn:

Geïnformeerde toestemming

1 In staat om het formulier voor geïnformeerde toestemming te ondertekenen, wat naleving inhoudt van de vereisten en beperkingen die in het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) en in dit protocol staan vermeld.

2 Ondertekening en datering van een schriftelijk ICF alvorens verplichte onderzoeksspecifieke procedures, monsterafnames en analyses worden uitgevoerd.

3 Ondertekening en datering van schriftelijke geïnformeerde toestemming alvorens een monster voor genetische analyse wordt afgenomen.

Het proces voor geïnformeerde toestemming wordt beschreven in bijlage A 3 (protocol)., Patiënten moeten voldoen aan de volgende criteria bij de screening alvorens ze de behandeling krijgen:

4 Mannelijke of vrouwelijke patiënten in de leeftijd van * 18 jaar. Voor patiënten in de leeftijd van < 20 jaar die worden ingeschreven in Japan moet een schriftelijke geïnformeerde toestemming worden verkregen van de patiënt en zijn/haar wettelijke vertegenwoordiger.

5 Histologisch of cytologisch gedocumenteerde NSCLC van stadium IV die niet

geschikt is voor curatieve chirurgie of bestraling (volgens versie 8 van het handboek voor stadiëring van de IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer); IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology 2016).

6 Patiënten moeten tumoren hebben die geen EGFR-mutaties activeren (bijv. exon 19-deletie of exon 21 L858R-, exon 21 L861Q-, exon 18 G719X- of exon 20 S768I-mutatie) en ALK-fusies. Als een patiënt een plaveiselcelhistologie heeft of als bekend is dat de patiënt een KRAS-mutatie heeft, dan zijn EGFR- en ALK-testen niet vereist.

7 World Health Organization (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus (PS) van 0 of 1.

8 Geen eerdere chemotherapie of een andere systemische behandeling voor NSCLC in stadium IV. Patiënten die eerder platinabevattende bevattende adjuvante, neo-adjuvante of definitieve chemoradiotherapie hebben gekregen, komen in aanmerking, op voorwaarde dat de progressie > 12 maanden na het einde van de laatste behandeling is opgetreden.

9 Levensverwachting * 12 weken bij de screening.

10 In staat om orale medicatie te slikken (capsules en tabletten) zonder te kauwen, door te breken, fijn te malen, te openen, of op een andere manier de farmaceutische vorm van het product te wijzigen. Patiënten mogen geen GI-aandoeningen hebben die de opname van olaparib, een oraal middel, zouden verhinderen.

11 Patiënten moeten ook voldoende orgaan- en beenmergfunctie hebben zonder bloedtransfusies in de afgelopen 28 dagen, gedefinieerd als volgt:

- Hb * 10 g/dl
- ANC * $1,5 \times 10^9/l$
- Bloedplaatjestelling * $100 \times 10^9/l$
- Serumbilirubine * $1,5 \times \text{ULN}$; tenzij als gevolg van het syndroom van Gilbert, in welk geval patiënten worden toegelaten in overleg met hun arts en AstraZeneca
- ALAT en ASAT * $2,5 \times \text{ULN}$; voor patiënten met levermetastasen, ALAT en ASAT * $5 \times \text{ULN}$
- CrCl * 51 ml/min, berekend door de onderzoeker of afgevaardigde met de Cockcroft-Gault-formule (met werkelijk lichaamsgewicht) of gemeten met 24-uurs urinemonster

Mannen:

- CrCl = gewicht (kg) $\times$ (140 - leeftijd)
- * (ml/min) $72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}$

Vrouwen:

- CrCl = gewicht (kg) $\times$ (140 - leeftijd) $\times$ 0,85
- * (ml/min) $72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}$

12 Patiënten moeten ten minste 1 laesie hebben, niet eerder bestraald, die bij de baseline nauwkeurig kan worden gemeten als * 10 mm in de langste diameter (behalve lymfeklieren die een korte as van * 15 mm moeten hebben) met CT (computertomografie) of beeldvorming met MRI (magnetische resonantie) en die geschikt is voor nauwkeurige herhaalde metingen volgens RECIST

1.1 richtlijnen.

13 Alle patiënten moeten een met formaline gefixeerd, in paraffine ingebed (FFPE) tumormonster afstaan voor aankleuring met weefselgebaseerde

immunohistochemie (IHC) en DNA-sequentie om PD-L1-expressie, HRRm-status en andere samenhangende parameters te bepalen; nieuw verkregen of bewaarde tumormonsters (< 3 jaar oud) zijn aanvaardbaar. Indien beschikbaar, wordt de voorkeur gegeven aan een nieuw verkregen tumorbiopsie, afgenomen als onderdeel van de routinematige klinische praktijk. Indien niet beschikbaar, is een bewaard monster < 3 jaar vóór de screening afgenomen aanvaardbaar. Als er zowel een bewaard monster als een vers tumorweefselbiopsie beschikbaar zijn, moeten beide monsters voor analyse worden ingediend. Deze monsters moeten worden ingediend als verschillende stalen met verschillend accession number. Coupes van verschillende blokken mogen niet gemengd en met dezelfde kit ingediend worden.

14 Tumorlaesies gebruikt voor nieuw verkregen biopsies mogen geen TL*s zijn, tenzij er geen andere laesies voor biopsie geschikt zijn. Monsters met beperkte tumorinhoud en fijnaaldaspiraatomonsters zijn niet aanvaardbaar. Monsters van gemetastaseerde botlaesies zijn normaal gesproken onaanvaardbaar, tenzij er een aanzienlijke wekedelencomponent is en ze mogen niet gedecalcificeerd zijn. Voor meer details over vereisten voor monsters, zie paragraaf 8.8.1 (protocol)., 15 Lichaamsgewicht > 30 kg.

Patiënten moeten aan de volgende criteria voldoen om naar de onderhoudsbehandeling te worden gerandomiseerd:

16 Patiënten moeten gedocumenteerd radiologisch bewijs voor een tijdpunt tumorrespons van CR, PR of SD hebben volgens door de onderzoeker beoordeelde RECIST 1.1-richtlijnen na de 4 cycli van op platina gebaseerde chemotherapie. Een objectieve respons hoeft niet te zijn bevestigd om de patiënt te randomiseren.

17 $\text{CrCl} \geq 51 \text{ ml/min}$, berekend door de onderzoeker of afgevaardigde met de Cockcroft-Gault-formule (met werkelijk lichaamsgewicht) of gemeten met 24-uurs urinemonster.

18 Inclusie criterium 10.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten mogen NIET voldoen aan de volgende criteria bij de screening alvorens ze de behandeling krijgen:

1 Gelijktijdige deelname aan een ander klinisch onderzoek, tenzij het een observationeel

(niet-interventioneel) klinisch onderzoek is of de follow-upperiode van een interventioneel onderzoek.

2 Gemengde kleincellige longkanker en NSCLC-histologie met sarcomatoïde variant.

3 Radiotherapie is niet toegestaan, tenzij het 1) definitieve bestraling is die ten minste 12 maanden ervoor is toegediend, 2) palliatieve bestraling van de hersenen is, met bijbehorende criteria voor stabiliteit of afwezigheid van symptomen, of 3) palliatieve bestraling voor pijnlijke botlaesies is (dit dient minder dan 30% van het beenmerg te omvatten).

4 Eerdere blootstelling aan chemotherapiemiddelen (met uitzondering van chemotherapie of chemoradiotherapie voor niet-gemetastaseerde ziekte; zie inclusie criterium 8 voor de volledige details), PARP-therapie of immuungemedieerde therapie, met inbegrip van maar niet beperkt tot andere anti-CTLA-4-, anti-PD-1-, anti-PD-L1- of anti-PD-L2-antilichamen, waaronder therapeutische antikankervaccins en andere PARP-remmers.

5 Contra-indicaties voor op platina gebaseerde doublet-chemotherapie.

6 Actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuun- of inflammatoire aandoeningen (met inbegrip van maar niet beperkt tot inflammatoire darmziekte [bijv. colitis of de ziekte van Crohn], diverticulitis [met uitzondering van diverticulose], systemische lupus erythematosus, sarcoïdosesyndroom, syndroom van Wegener [granulomatose met polyangiïtis], ziekte van Graves, reumatoïde artritis, hypofysitis, uveïtis, enz.). De volgende zijn uitzonderingen op dit criterium:

- Patiënten met vitiligo of alopecia
- Chronische huidaandoeningen waarvoor geen systemische behandeling nodig is
- Patiënten met hypothyreoïdie (bijv. na het syndroom van Hashimoto), stabiel op hormoonsubstitutie
- Patiënten zonder actieve ziekte in de afgelopen 5 jaar kunnen in het onderzoek worden opgenomen, maar uitsluitend na overleg met AstraZeneca.
- Patiënten met coeliakie, onder controle met alleen een dieet, kunnen in het onderzoek worden opgenomen, maar uitsluitend na overleg met AstraZeneca.

7 Voorgeschiedenis van een andere primaire maligniteit, behalve voor:

- Maligniteit behandeld met curatief doel en zonder bekende actieve ziekte * 5 jaar vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel en met een laag risico op een recidief
 - Adequaat behandelde niet-melanome huidkanker of lentigo maligna zonder aanwijzingen voor ziekte
 - Adequaat behandeld carcinoma in situ zonder aanwijzingen voor ziekte
- 8 Gelijktijdig(e) chemotherapie, onderzoeksgeneesmiddel, biologische of hormonale therapie als behandeling voor kanker. Gelijktijdig gebruik van hormoontherapie voor niet-kankergerelateerde aandoeningen (bijv. hormoonsubstitutie therapie) is aanvaardbaar.

9 Huidig of eerder gebruik van immunosuppressiva binnen 14 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. De volgende zijn uitzonderingen op dit criterium:

- Intranasale, inhalatie-, topische steroïden of lokale steroïdeninjecties (bijv. intra-articulaire injectie)
- Systemische corticosteroïden (die niet zijn uitgesloten volgens exclusie criterium 10) in fysiologische doses niet hoger dan 10 mg/dag prednison of een equivalent ervan
- Steroïden als premedicatie voor overgevoeligheidsreacties (bijv. premedicatie voor CT-scan)

10 Gelijktijdig gebruik van bekende krachtige cytochroom P450 (CYP) 3A (CYP3A)-remmers (bijv. itraconazol, telitromycine, claritromycine, proteaseremmers geboost met ritonavir of cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir en telaprevir) of matige CYP3A-remmers (bijv. ciprofloxacine, erytromycine, diltiazem, fluconazol en verapamil). De vereiste

uitwasperiode vóór aanvang van de onderzoeksbehandeling is 2 weken. Gelijktijdig gebruik van bekende krachtige (bijv. fenobarbital, enzalutamide, fenytoïne, rifampicine, rifabutine, rifapentine, carbamazepine, nevirapine en sint-janskruid) of matige CYP3A-inductoren (bijv. bosentan, efavirenz, dexamethason en modafinil). De vereiste uitwasperiode vóór aanvang van de onderzoeksbehandeling is 5 weken voor enzalutamide of fenobarbital en 3 weken voor andere middelen.

11 Grote chirurgische ingreep (zoals gedefinieerd door de onderzoeker) binnen 28 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Opmerking: Lokale chirurgie voor geïsoleerde laesies voor palliatieve doeleinden is aanvaardbaar.

12 Ecg in rust wijzend op ongecontroleerde, mogelijk reversibele hartaandoeningen, naar het oordeel van de onderzoeker (bijv. onstabiele ischemie, ongecontroleerde symptomatische aritmie, QT-intervalwaarde gecorrigeerd voor hartslag met de formule van Fridericia $[QTcF] * 470 \text{ ms}$ berekend uit 3 ecg*s [binnen 15 minuten en met 5 minuten ertussen], stoornissen in de elektrolytenhuishouding, enz.) of patiënten met congenitaal lange QT-interval syndroom of congestief hartfalen.

13 Onbehandelde metastasen in het centraal zenuwstelsel (CZS) en/of carcinomateuze meningitis is vastgesteld bij beeldvorming van de hersenen bij de baseline (zie bijlage F [RECIST] voor details over de beeldvormingsmodaliteit) verkregen tijdens de screeningsperiode of vastgesteld vóór ondertekening van het ICF. Patiënten van wie de hersenmetastasen zijn behandeld kunnen deelnemen, op voorwaarde dat ze radiologische stabiliteit (gedefinieerd als 2 hersenbeelden, beide verkregen na behandeling van de hersenmetastasen) vertonen. Deze beeldvormingsscan's moeten zijn verkregen met minstens 4 weken ertussen en mogen geen aanwijzingen voor intracraniale progressie vertonen). Daarnaast moeten neurologische symptomen die zijn ontstaan als gevolg van de hersenmetastasen of de behandeling ervan zijn verdwenen of stabiel zijn, zonder gebruik van steroïden, of stabiel zijn op een dosis steroïden van * 10 mg/dag prednison of een equivalent ervan en anticonvulsiva gedurende minstens 14 dagen vóór aanvang van de behandeling. Hersenmetastasen worden niet geregistreerd als RECIST-TL*s bij de baseline.

14 Ongecontroleerde bijkomende ziekten, met inbegrip van maar niet beperkt tot langdurige of actieve infectie, symptomatisch congestief hartfalen, ongecontroleerde hypertensie, onstabiele angina pectoris, hartritmestoornis, interstitiële longziekte of psychiatrische ziekte, of sociale situaties die de naleving van de onderzoeksvereisten beperken, verhogen het risico op het optreden van AE*s van het onderzoeksgeneesmiddel aanzienlijk, of hebben een nadelige invloed op het vermogen van de patiënt om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.

15 Voorgeschiedenis van allogene orgaantransplantatie, waaronder navelstrengbloedtransplantatie.

16 Patiënten met MDS/acute myeloïde leukemie of met kenmerken die wijzen op MDS/AML

17 Voorgeschiedenis van leptomeningeale carcinomatose.

18 Voorgeschiedenis van actieve primaire immuundeficiëntie.

19 Actieve infectie, waaronder tuberculose (klinische evaluatie met klinische

voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek en radiologische bevindingen en testen op tuberculose volgens de lokale praktijk), hepatitis B (bekend resultaat van positief hepatitis B-virus [HBV] oppervlakte-antigeen [HBsAg]), hepatitis C of humaan immunodeficiëntievirus (hiv; positieve hiv 1/2-antilichamen). Patiënten met een HBV-infectie in het verleden of verdwenen HBV-infectie (gedefinieerd als de aanwezigheid van hepatitis B-core antilichaam en afwezigheid van HBsAg) komen in aanmerking. Patiënten die positief zijn voor het hepatitis C-virus (HCV)-antilichaam komen uitsluitend in aanmerking als de polymerasekettingreactie negatief is voor HCV-ribonucleïnezuur (RNA).

20 Niet-verdwenen toxiciteit van graad * 2 volgens de NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) als gevolg van een eerdere antikankerbehandeling met uitzondering van alopecia, vitiligo en de laboratoriumwaarden zoals gedefinieerd bij de inclusiecriteria:

- Patiënten met neuropathie van graad * 2 worden geval per geval geëvalueerd na overleg met de onderzoeksarts.

- Patiënten met irreversibele toxiciteit waarvoor redelijkerwijs geen verergering door de behandeling met durvalumab of olaparib wordt verwacht, kunnen uitsluitend na overleg met de onderzoeksarts in het onderzoek worden opgenomen.

21 Bekende allergie of overgevoeligheid voor een van de onderzoeksgeneesmiddelen of een van de hulpstoffen van de onderzoeksgeneesmiddelen.

22 Toediening van een levend verzwakt vaccin binnen 30 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Opmerking: Patiënten die worden ingeschreven, mogen geen levend vaccin krijgen terwijl ze het onderzoeksgeneesmiddel krijgen en tot 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

23 Deelname aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel toegediend in de afgelopen 12 maanden.

24 Eerdere toewijzing aan het onderzoeksgeneesmiddel in het huidige onderzoek.

25 Eerdere randomisatie of behandeling in een eerder klinisch onderzoek naar durvalumab (en/of olaparib) ongeacht de toewijzing aan de behandelingsgroep.

26 Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven of mannelijke of vrouwelijke patiënten die zich kunnen voortplanten en die niet bereid zijn om effectieve anticonceptie te gebruiken vanaf de screening tot 90 dagen na de laatste dosis durvalumab of 30 dagen na de laatste dosis olaparib/placebo, naargelang van wat het laatst is.

27 Oordeel van de onderzoeker dat de patiënt niet mag deelnemen aan het onderzoek als het onwaarschijnlijk is dat de patiënt de onderzoeksprocedures, -beperkingen en -vereisten zal naleven.

28 Genetisch wetenschappelijk onderzoek (optioneel):

Exclusiecriteria voor deelname aan het optionele gedeelte van het onderzoek met (DNA) genetisch onderzoek zijn:

- Eerdere allogene beenmergtransplantatie

- Transfusie van vol bloed zonder depletie van leukocyten binnen de 120 dagen van afname van genetische monsters

Patiënten mogen NIET aan het volgende criterium voldoen om naar de

onderhoudsbehandeling te worden gerandomiseerd:

29 Geen 4 cycli van platina-chemotherapie kunnen voltooien om welke reden dan ook of stopzetting van durvalumab tijdens de initiële therapie. Onderbrekingen of uitstel van doses vormen geen reden voor uitsluiting.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	31-07-2019
Aantal proefpersonen:	13
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Abraxane
Generieke naam:	Paclitaxel (proteïne gebonden)
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Carboplatin
Generieke naam:	Carboplatin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Cisplatin
Generieke naam:	Cisplatin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Durvalumab
Generieke naam:	Durvalumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Olaparib / Lynparza en placebo
Generieke naam:	Olaparib / Lynparza en placebo
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2018-003460-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03775486
CCMO	NL67473.028.18