

EEN FASE III, OPEN-LABEL, GERANDOMISEERD ONDERZOEK TER BESTUDERING VAN DE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VAN ATEZOLIZUMAB (ANTILICHAAM TEGEN PD-L1) VERGELEKEN MET DE BEST MOGELIJKE ONDERSTEUNENDE ZORG NA ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE MET CISPLATINE BIJ PATIËNTEN MET VOLLEDIG GERESECEERD STADIUM IB-IIIA NIET-KLEINCELLIG LONGCARCINOOM

Gepubliceerd: 28-10-2015 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505981-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire effectiviteitsdoel Het primaire effectiviteitsdoel voor deze studie is als volgt: • Het evalueren van de effectiviteit...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54656

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GO29527

1 - EEN FASE III, OPEN-LABEL, GERANDOMISEERD ONDERZOEK TER BESTUDERING VAN DE WERKZA ...
6-05-2025

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

NSCLC, Voorheen compleet verwijderd niet kleincellig longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ANTI- $\square$ PD-L1 Anti lichaam, Atezolizumab, Niet-kleincellige longkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat voor effectiviteit voor deze studie is als volgt:

DFS, gedefinieerd als de tijdspanne vanaf randomisatie tot de datum waarop één

van het onderstaande zich voordoet, welke het eerste is:

- Eerste keer dan NSCLC terugkeert, zoals bepaald door de onderzoeker na een geïntegreerde beoordeling van radiologische gegevens, resultaten van biopsiestalen (indien beschikbaar) en klinische toestand
- Het zich voordoen van een nieuwe primaire NSCLC, beoordeeld door de onderzoeker
- Overlijden ongeacht de oorzaak

Deze uitkomstmaat voor werkzaamheid zal worden beoordeeld in

2 - EEN FASE III, OPEN-LABEL, GERANDOMISEERD ONDERZOEK TER BESTUDERING VAN DE WERKZA ...

6-05-2025

PD-L1-geselecteerde subpopulaties (gedefinieerd m.b.v. de SP142 IHC-test) binnen de Fase II-IIIa-subpopulatie, in alle gerandomiseerde patiënten met stadium II-IIIa NSCLC en in de ITT-populatie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire studie parameters / uitkomst van de studie

De secundaire uitkomstmaten voor effectiviteit voor deze studie zijn als volgt:

- Overall Survival, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot de dood van welke oorzaak dan ook, in de ITT-populatie

- Ziektevrije overlevingspercentages na 3 jaar en 5 jaar in de PD-L1

subpopulatie and in de fase II-IIIa populatie en in de ITT-populatie

- Ziektevrije overleving binnen de PD-L1 subpopulatie in patiënten met fase II-IIIa NSCLC.

Uitkomstmaten voor veiligheid

De uitkomstmaten voor veiligheid voor deze studie zijn als volgt:

- Incidentie, aard en ernst van bijwerkingen, ernstige bijwerkingen, en bijwerkingen die bijzondere aandacht vereisen, gecodeerd volgens de NCI CTCAE, v4.0

- Veranderingen ten opzichte van de baseline in vitale parameters, lichamelijke bevindingen en gerichte klinische laboratoriumresultaten

- Incidentie van ATA-respons op atezolizumab en mogelijk verband met FK, farmacodynamiek, veiligheid en effectiviteitsparameters

Uitkomstmaten voor farmacokinetiek

De uitkomstmaten voor FK voor deze studie zijn als volgt:

- Maximale serumconcentratie van atezolizumab (C_{max}) waargenomen na infusie op dag 1 van cyclus 1
- Minimale serumconcentratie van atezolizumab (C_{min}) onder steady-state omstandigheden binnen een doseringsinterval voorafgaand aan de infusie op dag 1 van cycli 2, 3, 4, 8 en 16 en bij stopzetting van de studie

Verkennde uitkomstmaten

De verkennde uitkomstmaten voor deze studie zijn als volgt:

- Status van PD-L1, immuun- en NSCLC-gerelateerde en andere verkennde biomarkers in tumorweefsels, en bloed afgenomen vóór, tijdens of na behandeling met atezolizumab of bij eerste bewijs van het radiologisch terugkeren van de ziekte of bevestiging van nieuwe primaire NSCLC
- Status van IC's en verkennde biomarkers in biopsiestalen en bloed afgenomen bij het eerste bewijs van het radiologisch terugkeren van de ziekte of bevestiging van nieuwe primaire NSCLC

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Adjuvante chemotherapie is de standaardbehandeling voor volledig verwijderde (Stage IB-IIIa) NSCLC. Additionele studies zijn op zoek naar de rol van moleculair gerichte adjuvante studies in relatief weinig moleculaire subgroepen (epidermale groeifactor receptor [EGFR], anaplastisch lymfoom kinase) die goed zijn voor <15% van NSCLC. Er is momenteel geen actieve adjuvante studie voor de algemene NSCLC patiëntenpopulatie. Atezolizumab richt humane

geprogrammeerde dood-ligand 1 (PD-L1) en remt de interactie met zijn receptoren, geprogrammeerde dood-1 (PD-1) en B7.1 (CD80, B7-1). Beide interacties laten remmende signalen aan T-cellen zien. Gezien het bewijs van de klinische activiteit van atezolizumab bij eerder behandelde NSCLC, en de noodzaak om de overleving van patiënten met verwijderde NSCLC, behandeld met adjuvante cisplatine-gebaseerde chemotherapie, verder te verbeteren, stelt de Sponsor Study GO29527 voor.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505981-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire effectiviteitsdoel

Het primaire effectiviteitsdoel voor deze studie is als volgt:

- Het evalueren van de effectiviteit van 16 cycli behandeling met atezolizumab in vergelijking met beste ondersteunende zorg, gemeten aan de hand van ziektevrije overleving (disease-free survival, DFS), beoordeeld door de onderzoeker in PD-L1 subpopulatie binnen de fase II- IIIA populatie, in alle gerandomiseerde patiënten fase II-IIIA NSCLC en in de ITT-populatie

Secundaire effectiviteitsdoel

De secundaire effectiviteitsdoelen voor deze studie zijn het evalueren van de werkzaamheid van een behandeling met atezolizumab als monotherapie in vergelijking met beste ondersteunende zorg op basis van de volgende uitkomstmaten:

- Algehele overleving in de ITT-populatie
- 3-jaars- en 5-jaars ziektevrije overlevingspercentages in de PD-L1 subpopulatie in de Fase II-IIIA-populatie, bij alle gerandomiseerde patiënten met stadium II-IIIA NSCLC, en in de ITT-populatie (dwz alle gerandomiseerde patiënten in deze studie)
- Ziektevrije overleving binnen de PD-L1-geselecteerde populaties (gedefinieerd m.b.v. de SP263-IHC-test) in de evalueerbare deel van de II-IIIA-subpopulatie en binnen de evalueerbare ITT-populatie

Veiligheidsdoelstellingen

De veiligheidsdoelstellingen voor deze studie zijn als volgt:

- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van behandeling met atezolizumab na tot maximaal vier cycli chemotherapie op basis van cisplatine in een adjuvant kader
- Het evalueren van de incidentie en titers van anti-therapeutische antilichamen (ATA's) tegen atezolizumab in het adjuvante kader en het verkennen van het mogelijke verband tussen de immunogeniciteitsrespons met farmacokinetiek, veiligheid en effectiviteit

Doelstelling voor farmacokinetiek

De doelstellingen voor farmacokinetiek (FK) voor deze studie zijn als volgt:

- Het kenmerken van de FK van behandeling met atezolizumab in het adjuvante kader

Verkennde doelstellingen

De verkennde doelstellingen voor deze studie zijn als volgt:

- Het evalueren van het verband tussen tumor en biomarkers in het bloed (met inbegrip van, maar niet beperkt tot PD L1, PD-1, en andere), bepaald aan de hand van immunohistochemie (IHC), kwantitatieve reverse transcriptase-polymerase kettingreactie (qRT-PCR) en/of andere methoden
- Het beoordelen van voorspellende, waarschuwendende en farmacodynamische verkennde biomarkers in gearchiveerd en/of vers tumorweefsel en bloed en hun associatie met ziektestatus, afweermechanismen en/of respons op atezolizumab in het adjuvante behandelingskader
- Het evalueren van de biomarkers op het moment van schijnbaar terugkeren van de primaire ziekte (d.w.z. het terugkeren van de NSCLC primaire ziekte, het verschijnen van nieuwe primaire NSCLC's) en het onderscheiden van eventuele immunomodulatoire activiteit van atezolizumab (d.w.z. pseudoprogressie/tumor-immuuninfiltratie) bij patiënten met bevestigd terugkeren van de ziekte bij de patiënten die werden toegewezen aan atezolizumab

Onderzoeksopzet

Een fase III, wereldwijde, multicentrische, open-label, gerandomiseerde studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die in aanmerking komen zullen gerandomiseerd worden in een verhouding van 1:1 om ofwel MPDL3280A (groep A) of BSC (groep B) te krijgen. In groep A zal MPDL3280A intraveneus toegediend worden op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen. Patiënten die gerandomiseerd worden in groep B zullen continu gevolgd worden vanaf dag 1 van elke cyclus van 21 dagen. Er zal geen cross-over van groep B naar groep A toegestaan worden.

Inschatting van belasting en risico

Veel van de tests en procedures uitgevoerd tijdens het onderzoek maken onderdeel uit van de reguliere medische zorg en zouden ook worden gedaan als de proefpersoon niet mee zou doen aan de studie. Extra bloed- en urinemonsters worden afgenomen voor studiedoeleinden. Elektrocardiogrammen (ECG) zullen worden gedaan. CT- of MRI-scans zullen vaker dan normaal worden uitgevoerd. De proefpersonen kunnen bijwerkingen van de medicatie en risico's of ongemakken van de studieprocedures (zoals bloedafname, scans en biopsies) ondervinden. De meest voorkomende bijwerkingen gemeld bij atezolizumab (bij 10% of meer van de patiënten) zijn:

- Rugpijn
- Vermoeidheid
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Gebrek aan energie (asthenie)
- Verminderde eetlust
- Diarree
- Pijnlijke spieren en botten (myalgie, musculoskeletale pijn en botpijn)
- Urineweg infectie
- Kortademigheid (dyspneu)
- Jeukende huid
- Misselijkheid
- Koorts
- Huiduitslag
- Braken
- Hoesten
- Hoofdpijn

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)

- Een representatief in formaline gefixeerd in paraffine ingewerkt (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE) tumorstaal in een paraffineblok (geniet de voorkeur) of minimaal 15 ongekleurde, vers gesneden, serie*le secties van een FFPE gereseceerd tumorstaal is verplicht voor deelname aan deze studie. Dit staal moet vergezeld gaan van het daartoe betreffende pathologisch rapport.
- ECOG-performantie status van 0 of 1
- Histologische of cytologische diagnose van stadium IB (tumoren van ≥ 4 cm)-IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4-N0 1) niet- kleincellig Longcarcinoom NSCLC
- In aanmerking komen om chemotherapie op basis van cisplatine te krijgen
- Voor vrouwelijke patie*nten die kinderen kunnen krijgen of als u een man bent die een kind kan verwekken en u een partner hebt die zwanger kan worden, dient u (en/of uw partner) in te stemmen met het gebruik van anticonceptie tijdens uw onderzoeksbehandeling, die resulteert in een laag uitvalpercentage van $<1\%$ per jaar, bij consequent en correct gebruikt. Vrouwelijke en mannelijke patie*nten zullen anticonceptie moeten gebruiken tot 6 maanden na uw cisplatine-chemotherapie (Cisplatine plus vinorelbine, docetaxel, gemcitabine, en pemetrexed). Vrouwelijke patie*nten behandeld met atezolizumab moeten anticonceptie gebruiken tot 5 maanden na de laatste dosis. Vrouwen mogen in deze periode geen eicellen doneren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ziekten of aandoeningen die het vermogen van een patiënt om te begrijpen, volgen en / of aan een studieprocedures kunnen voldoen verstoren
- Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven
- o Eerdere behandeling met een systemische chemotherapie, met de volgende uitzonderingen;
 - o Chemotherapie voor vroeg stadium van maligniteit in opzet curatieve, op voorwaarde dat voorafgaand aan de inschrijving de laatste dosis meer dan 5 jaar was, is toegestaan
- Methotrexaat gegeven in lage dosissen voor niet-maligne aandoeningen is toegestaan
- Hormonale kankertherapie of bestralingstherapie als eerdere kankerbehandeling binnen de 5 jaar voorafgaand aan registratie

- Behandeling met een ander experimenteel geneesmiddel, of deelname aan een ander therapeutisch bedoeld klinisch onderzoek binnen 28 dagen voorafgaand aan registratie
- Bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van de chemotherapie waaraan de patiënt zal toegewezen worden, of voor mannitol
- Eerdere behandelingen met CD137 agonisten of immune checkpoint blokkade behandelingen, anti-PD-1 en anti-PD-L1 therapeutische antilichamen
- Patiënten die eerdere anti-CTLA-4 behandeling hebben gehad kunnen worden ingeschreven, op voorwaarde dat aan de volgende voorwaarden wordt voldaan:
 - o Laatste dosis van anti-CTLA-4 ten minste 6 weken voor randomisatie
 - o Geen voorgeschiedenis van ernstige immuun gemedieerde bijwerkingen van anti-CTLA- 4 (NCI CTCAE rangen 3 en 4)
- Bekende tumor PD-L1-expressie, zoals bepaald door een IHC assay van andere klinische studies (bijvoorbeeld patiënten bij wie de PD-L1-expressie status werd bepaald tijdens de screening voor de toegang tot een studie met anti-PD-1 of anti-PD-L1 antilichamen maar niet in aanmerking waren gekomen zijn uitgesloten)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-04-2017
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: MPDL3280A
Generieke naam: Atezolizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-10-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-04-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-07-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-07-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-09-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-11-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-11-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-12-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-01-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-08-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-08-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-11-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-04-2018
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 12-06-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-10-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-10-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-05-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-05-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-02-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-02-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-06-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-11-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-12-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-04-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-04-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-10-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-10-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-11-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-09-2023
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
CTIS	CTIS2023-505981-26-00
EudraCT	EUCTR2014-003205-15-NL
CCMO	NL54046.100.15