

EEN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GERANDOMISEERD FASE III-ONDERZOEK MET TWEE ARMEN NAAR DE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VAN COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB BIJ PROEFPERSONEN MET NIET EERDER BEHANDELD, GEVORDERD WILDTYPE BRAFV600-MELANOOM

Gepubliceerd: 05-09-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het evalueren van de werkzaamheid van cobimetinib plus atezolizumab in vergelijking met pembrolizumab, gemeten middels het primaire eindpunt van progressievrije overleving (PFS) door onafhankelijke beoordeling

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46404

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

C039722

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, pembrolizumab

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Progressie-vrije overleving, zoals gemeten door onafhankelijke review

Secundaire uitkomstmaten

1. Algehele overleving
2. Twee jaarlijkse landmark overleving
3. Objectieve response rate
4. PFS, zoals bepaald door de onderzoeker
5. Ziektecontrolepercentage
6. Duur van objectieve respons, zoals gemeten door onafhankelijke beoordeling
7. Duur van objectieve respons, zoals gemeten door de onderzoeker
8. Wijzigen van de basislijn in HRQoL scores
9. Voorkomen en ernst van bijwerkingen
10. Wijzigen van de basiswaarde in bepaalde vitale functies
11. Verandering van de basiswaarde in geselecteerde klinische laboratoriumwaarden

12. Plasma concentratie van cobimetinib bij bepaalde tijdstippen
13. Serumconcentratie van atezolizumab bij bepaalde tijdstippen
14. Incidentie van anti-drug antilichamen (ADA's) tijdens de studie ten opzichte van de prevalentie van ADA's bij basislijn

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. In de afgelopen jaren, zijn de nieuwe middelen ipilimumab, nivolumab en pembrolizumab goedgekeurd voor de behandeling van BRAFV600 wildtype gevorderd melanoompatiënten wat heeft geleid tot een betere progressie-vrije overleving. het combineren van immuuntherapie leidt echter tot veel toxiciteit. Dus, ondanks recente vooruitgang in de behandeling van patiënten met gevorderd melanoom, blijft er een noodzaak voor doeltreffendere behandelingen met minder toxiciteit.

Doel van het onderzoek

Het evalueren van de werkzaamheid van cobimetinib plus atezolizumab in vergelijking met pembrolizumab, gemeten middels het primaire eindpunt van progressievrije overleving (PFS) door onafhankelijke beoordeling

Onderzoeksopzet

Studie CO39722 is een fase III, multicenter, open-label, gerandomiseerde studie. BRAFV600 wildtype status wordt bepaald met behulp van een lokaal test, en inclusie op basis van deze lokale test wordt vervolgens bevestigd met een centrale test na inclusie. Deze studie wordt wereldwijd uitgevoerd en ongeveer 450 patiënten worden gerandomiseerd In een verhouding van 1: 1 naar een van de

3 - EEN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GERANDOMISEERD FASE III-ONDERZOEK MET TWEE ARMEN NA ...

twee armen:

* Arm A: Patiënten krijgen 60 mg cobimetinib (oraal) gedurende 21 dagen, 7 dagen (21/7) schema (dosering op dagen 1-21, gevolgd door geen dosering op dagen 22-28) plus 840 mg atezolizumab door intraveneuze (IV) infusie op dag 1 en 15 van elke 28-daagse cyclus (n = 225).

* Arm B: Patiënten krijgen elke 3 weken 200 mg pembrolizumab toegediend met IV-infusie (n = 225).

Stratificatiefactoren zijn de PD-L1-status (IC0 versus IC1, 2, 3), het baseline plasma LDH niveau (minder dan of gelijk aan de bovengrens van normaal [ULN] vs. groter dan de ULN) en geografische regio Vs Europa vs Australië, Nieuw-Zeeland en anderen).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksproducten (IMP's) voor deze studie zijn cobimetinib, atezolizumab en pembrolizumab. Patiënten gerandomiseerd naar arm A krijgen cobimetinib 60 mg (drie tabletten van 20 mg elk) oraal QD op dagen 1-21 van elke 28-daagse cyclus. Deze periode van 4 weken wordt beschouwd als een behandelingscyclus. Cobimetinib moet elke dag rond hetzelfde tijdstip worden ingenomen. Het kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Als een dagelijkse dosis cobimetinib gemist wordt of als er sprake is van braken wanneer de dosis wordt genomen, hervat de dosering met de volgende geplande dosis. Patiënten die gerandomiseerd zijn naar Arm A, krijgen ook atezolizumab 840 mg per IV-infusie op dag 1 en dag 15 van elke 28-daagse cyclus. Deze periode van 4 weken wordt beschouwd als een behandelingscyclus. Patiënten gerandomiseerd naar arm B krijgen 200 mg vaste dosis pembrolizumab door IV-infusie Q3W als monotherapie. Een periode van 3 weken wordt beschouwd als een behandelingscyclus.

Inschatting van belasting en risico

Het veiligheidsplan voor patiënten in deze studie is gebaseerd op klinische ervaring met cobimetinib en atezolizumab in voltooide en lopende studies en gepubliceerde gegevens van vergelijkbare moleculen. De risico's die verband houden met cobimetinib, atezolizumab en pembrolizumab worden gedetailleerd beschreven in respectievelijk secties 5.1.1, 5.1.2 en 5.1.3 van het protocol. Bijwerkingen worden gerapporteerd zoals beschreven in de secties 5.2-5.6. Naast het toezicht dat door de medische monitor en medicijnveiligheidspersoneel wordt verstrekt voor dit onderzoek, zal een iDMC de veiligheid van de patiënt tijdens de studie monitoren en evalueren.

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)

Ziekte-specifieke inclusiecriteria

- Histologisch bevestigd lokaal gevorderd en inoperabel of gemetastaseerd melanoom
- Naïef voor eerdere systemische anti-kanker therapie voor melanoom, met de volgende uitzonderingen:
 - * Adjuvante behandeling met IFN-alfa, IL-2- of vaccintherapieën, indien gestopt ten minste 28 dagen voor aanvang van de studiebehandeling
 - * Adjuvante behandeling met ipilimumab, indien gestopt ten minste 90 dagen voor aanvang van de studiebehandeling
- Documentatie van BRAFV600 wildtype status in melanoom tumorweefsel door middel van een klinische mutatie-test goedgekeurd door de lokale gezondheidsautoriteit
- Een representatieve, paraffine-ingebed (FFPE) tumormonster in een paraffineblok (bij

5 - EEN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GERANDOMISEERD FASE III-ONDERZOEK MET TWEE ARMEN NA ...

20-06-2025

voorkeur) of 20 slides die ongekleurde, vers gesneden, seriële secties bevatten, dienen samen met een bijbehorend pathologieverslag vóór de studie te worden ingediend. Als 20 slides niet beschikbaar zijn of het weefselblok niet voldoende is, kan de patiënt nog steeds in aanmerking komen voor de studie, na overleg met en goedkeuring door de Medical Monitor. Als archiefweefsel niet beschikbaar is of ontoereikend is, moet tumorweefsel worden verkregen uit een biopsie die bij screening wordt uitgevoerd.

- Meetbare ziekte volgens RECIST v1.1; Algemene Inclusiecriteria
- Leeftijd $\geq$ 18 jaar bij het ondertekenen van Informed Consent Form
- De mogelijkheid om te voldoen aan het studieprotocol, in het oordeel van de onderzoeker
- Histologisch of cytologisch bevestigd BRAFV600 wildtype melanoom
- ECOG Performance Status van 0 of 1
- Levensverwachting $\geq$ 3 maanden
- Voldoende hematologische en eindorgaanfunctie
- Voor vruchtbare vrouwen: overeenkomst om abstinente te blijven (onthouding van heteroseksuele gemeenschap) of gebruik te maken van ten minste twee vormen van effectieve anticonceptie met een falingspercentage van $<1\%$ per jaar gedurende de behandelingsperiode en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis cobimetinib en minstens 5 maanden na de laatste dosis atezolizumab en pembrolizumab.
- Voor mannen: overeenkomst om abstinente te blijven (onthouding van heteroseksuele gemeenschap) of gebruik voorbehoedsmiddelen (bijvoorbeeld condoom) en afspraak om af te zien van sperma donatie gedurende minstens 3 maanden na de laatste dosis cobimetinib
- Bereidheid en vermogen van patiënten om bepaalde onderzoeksresultaten te rapporteren op een **elektronisch apparaat of papieren backup vragenlijsten

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Algemene exclusiecriteria

- Onvermogen om medicijnen te slikken
- Malabsorptie conditie die de absorptie van oraal toegediende medicijnen zou veranderen
- Zwangerschap, borstvoeding of intentie om zwanger te worden tijdens de studie
- Geschiedenis van ernstige overgevoelighedsreacties op componenten van de cobimetinib-, atezolizumab-, of pembrolizumab formuleringen
- Toediening van een levend verzwakt vaccin binnen 4 weken voor randomisatie of verwachte noodzaak van een dergelijk vaccin tijdens de studie
- Elke anti-kanker therapie, inclusief chemotherapie of hormonale therapie, binnen 2 weken voor aanvang van het onderzoek
- Behandeling met systemische immunostimulerende middelen binnen 28 dagen of 5 halfwaardetijden van het geneesmiddel, welke eerder is, voor Dag 1 van Cyclus 1
- Behandeling met systemische immunosuppressieve medicijnen binnen 2 weken voor Dag 1 van Cyclus 1
- Elke ernstige medische aandoening of abnormaliteit in klinische laboratoriumwaarden die naar het oordeel van de onderzoeker de veilige deelname van de patiënt in en afronding van de studie uitsluiten; Kankergerelateerde exclusiecriteria
- Oogmelanoom

- Belangrijke operatie of radiotherapie binnen 21 dagen voor Dag 1 van Cyclus 1 of anticipatie op het nodig hebben van een dergelijke procedure tijdens de onderzoeksbehandeling
- Ongecontroleerde tumor gerelateerde pijn
- Ongecontroleerde pleurale effusie, pericardiale effusie of ascites waarvoor meer dan eenmaal elke 28 dagen herhaalde drainage nodig is
- Actieve of onbehandelde CNS-metastasen;Exlusiecriteria gerelateerd aan hart- en vaatziekten
- Onstabiele angina, nieuwe aanval van angina binnen de laatste 3 maanden, myocardinfarct binnen 6 maanden voorafgaand aan Dag 1 van Cyclus 1 of huidig **congestief hartfalen geclassificeerd als New York Heart Association Class II of hoger
- LVEF onder de institutionele lagere limiet van normaal of <50%, wat lager is
- Slecht gecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als aanhoudende, ongecontroleerde, niet-episodische baseline hypertensie consistent boven 159/99 mmHg ondanks optimaal medische monitoring
- Geschiedenis of aanwezigheid van een abnormale ECG die klinisch significant is in de opinie van de onderzoeker, inclusief volledige linker bundeltakblok, tweede of derde graad hartblok of bewijs van vroeger myocardinfarct;Exlusiecriteria gerelateerd aan infecties
- HIV-infectie
- Actieve tuberculose infectie
- Ernstige infecties binnen 4 weken voor Dag 1 van Cyclus 1, inclusief, maar niet beperkt tot, ziekenhuisopname voor complicaties van infectie, bacteremie of ernstige longontsteking
- Tekenen of symptomen van klinisch relevante infectie binnen 2 weken voor Dag 1 van Cyclus 1
- Behandeling met orale of IV-antibiotica binnen 2 weken voor Dag 1 van Cyclus 1
- Actieve of chronische virale hepatitis B- of C-infectie. ;Uitsluitingen gerelateerd aan oogziekte
- Bekende risicofactoren voor oculaire toxiciteit;Exlusiecriteria gerelateerd aan autoimmune aandoeningen en immunomodulerende geneesmiddelen
- Actief of geschiedenis van auto-immuunziekte of immuun deficiëntie
- Voorgaande allogene stamcel of orgaantransplantatie
- Geschiedenis van idiopathische pulmonale fibrose, organiserende longontsteking, medicijngeïnduceerde of idiopathische pneumonitis, of bewijs van actieve pneumonitis op screening borst CT scan
- Behandeling met systemische immunosuppressieve medicijnen binnen 2 weken voor Dag 1, Cyclus 1;Exlusiecriteria die verband houden met andere medische aandoeningen of medicijnen
- Actieve maligniteit (andere dan melanoom) of een vroegere maligniteit in de afgelopen 3 jaar
- Geen vorige kanker immunotherapie inclusief anti-PD-1 of anti-PD-L1
- Elke Graad> = 3 bloeding of bloeding gebeurtenis binnen 28 dagen na Dag 1 van Cyclus 1
- Geschiedenis van beroerte, rversibel ischemisch neurologisch defect of transiënte ischemische aanval binnen 6 maanden voor Dag 1
- Proteinurie> 3,5 g / 24 uur
- Gebruik van voedingsmiddelen, supplementen of geneesmiddelen die sterk of gematigd CYP3A4-enzyminducers of remmers zijn, ten minste 7 dagen vóór Dag 1 van Cyclus 1 en tijdens de onderzoeksbehandeling

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:	07-05-2018
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cotellic
Generieke naam:	Cobimetinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keytruda
Generieke naam:	Pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tecentriq
Generieke naam:	Atezolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-09-2017

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-11-2017

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-12-2017

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: 12-02-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-04-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-04-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

9 - EEN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GERANDOMISEERD FASE III-ONDERZOEK MET TWEE ARMEN NA ...
20-06-2025

Datum:	09-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2019
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:	23-03-2020
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	EUCTR2016-004387-18-NL
CCMO	NL62569.056.17