

Een Fase III, Open-Label, Multicenter, gerandomiseerde studie om de effectiviteit en veiligheid van Atezolizumab (ANTI-PD-L1 antilichaam) te onderzoeken in vergelijking met chemotherapie bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde urotheel blaaskanker na falen met platinum bevattende chemotherapie.

Gepubliceerd: 29-01-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Dit is een fase III, open-label, multicenter, gerandomiseerde studie om de effectiviteit en veiligheid van atezolizumab (anti PDL1 antilichaam) in vergelijking met chemotherapie bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerd blaaskanker na...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45200

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GO29294

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

blaaskanker, lokaal gevorderd of gemetastaseerde urotheel blaaskanker

Aandoening

lokaal gevorderd of gemetastaseerde urotheliale blaaskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anti-PD-L1 Antilichaam, Atezolizumab, Fase III, Urotheel Blaaskanker

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Werkzaamheid Doelstellingen

Het hoofddoel werkzaamheid voor deze studie is als volgt:

- Om de effectiviteit van de behandeling te evalueren met Atezolizumab in vergelijking met chemotherapie behandeling met betrekking tot de totale overleving (OS) bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerd blaaskanker (UBC), die tijdens of na een platinum bevattend regime, progressie krijgen.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen werkzaamheid voor deze studie zijn de volgende:

- Om de effectiviteit van atezolizumab te evalueren in vergelijking met chemotherapie met betrekking tot anti-tumor effecten gemeten door objectieve responspercentage (ORR) met gebruik van Response Evaluation Criteria in solide

tumoren, Versie 1.1 (RECIST v1.1)

- Om de effectiviteit van atezolizumab te evalueren in vergelijking met chemotherapie met betrekking tot anti-tumor effecten gemeten door de progressievrije overleving (PFS) met gebruik van RECIST v1.1
- Om de effectiviteit van atezolizumab in vergelijking met chemotherapie te meten met betrekking tot anti-tumor effecten ervan zoals gemeten door de duur van de respons (DOR) per RECIST v1.1

Safety Objectives

De doelstellingen veiligheid van deze studie zijn de volgende:

- Om de veiligheid en verdraagzaamheid van atezolizumab te evalueren in vergelijking met chemotherapie
- Om het aantal gevallen van anti-therapeutische antilichamen (ATA's) te evalueren gericht tegen atezolizumab en de potentiële relatie van de immunogeniciteit respons met de farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid te onderzoeken atezolizumab

Farmacokinetische doelstelling

De farmacokinetische (PK) doelstelling van deze studie is als volgt:

- Om de farmacokinetiek van MPDL32820A te karakteriseren bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde UBC die tijdens of na een platinum bevattend regime progressie van de ziekte hebben gekregen.

Patiënt-gerapporteerde Outcome Doelstellingen

De patiënt-gerapporteerde uitkomsten (PRO) doelstelling voor dit onderzoek is als volgt:

- Om PROs te evalueren en te vergelijken met de aan de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (KvL) van de patient tussen de behandelgroepen, gemeten door middel van de Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker (EORTC) Quality-of-Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30)

Verkennde Doelstellingen

De verkennende doelstellingen voor dit onderzoek zijn als volgt:

- Om de effectiviteit van atezolizumab met betrekking tot anti-tumor effecten te evalueren, gemeten door PFS, ORR en DOR (met Response Evaluation Criteria in solide tumoren (RECIST))
- Om de disease control rate (DCR) te evalueren en te vergelijken tussen de twee behandelgroepen
- Om de relatie tussen in tumorweefsel geprogrammeerd death ligand 1 (PD-L1) expressie en werkzaamheid te evalueren
- Om voorspellende, prognostische en farmacodynamische verkennende biomarkers in archief-en / of verse tumorweefsel en bloed en hun associatie met de ziekte van status en / of de respons op de behandeling te bestuderen en te beoordelen
- Om de gezondheidstoestand te beoordelen, gemeten met behulp van de EuroQol 5-Dimension, 3-level versie (EQ**5D [3L]) vragenlijst voor de gezondheids - economische modellering.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atezolizumab is een humaan IgG1 monoklonaal antilichaam bestaande uit twee zware ketens (448 aminozuren) en twee lichte ketens (214 aminozuren) en wordt geproduceerd in Chinese hamster ovarium cellen. Atezolizumab is ontworpen om de Fc-effectorfunctie te elimineren via een enkele aminozuursubstitutie (asparagine tot alanine) op positie 298 van de zware keten, hetgeen resulteert in een niet-geglycosyleerd antilichaam met minimale binding aan Fc receptoren en voorkomt Fc-effectorfunctie bij bepaalde concentraties in mensen.

Atezolizumab richt zich op menselijk "programmed death -ligand 1" (PD-L1) en remt de interactie met de receptoren van programmed death 1 (PD-1) en B7.1 (CD80, B7-1). Beide interacties hebben remmende signalen aan T-cellen laten zien. Atezolizumab wordt onderzocht als een mogelijke therapie voor solide tumoren en hematologische maligniteiten bij de mens.

Voor meer achtergrond van de studie, zie pagina 25-29 in het protocol.

Doel van het onderzoek

Dit is een fase III, open-label, multicenter, gerandomiseerde studie om de effectiviteit en veiligheid van atezolizumab (anti PDL1 antilichaam) in vergelijking met chemotherapie bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerd blaaskanker na falen met platinum bevattende chemotherapie te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase III, globaal, multicenter, open-label, twee-armige, gerandomiseerde, gecontroleerde studie opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van atezolizumab te evalueren in vergelijking met chemotherapie bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde UBC die tijdens of na een platina bevattend regime, progressie hebben gekregen. Selectie van de specifieke chemotherapie voor patiënten die in de chemotherapie arm worden gerandomiseerd, is de keuze van de onderzoekersarts.

Mannelijke en vrouwelijke patiënten (leeftijd > 18) met een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0 of 1, die histologisch of cytologisch lokaal gevorderde of gemetastaseerde UBC hebben en die progressie van de ziekte krijgen tijdens of na de behandeling van de gevorderde ziekte bestaande uit platina bevattende chemotherapie, komen in aanmerking.

Patiënten die progressie van de ziekte ervaren tijdens of binnen 12 maanden na voltooiing van een platina bevattende adjuvante of neoadjuvante regime komen ook in aanmerking komen voor deelname aan de studie.

Patiënten moeten ten minste een platinum bevattende regime voor lokaal

gevorderde of gemetastaseerde UBC hebben ontvangen (bijvoorbeeld, gemcitabine en cisplatine [GC], methotrexaat, vinblastine, doxorubicine en cisplatine [MVAC], carboplatine en gemcitabine [CarboGem], etc.). Het maximum aantal eerdere therapieën in het lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte is beperkt tot twee.

Tumormonsters van geschikte patiënten worden prospectief getest op PD-L1 expressie door een centraal laboratorium. Zowel patiënten als onderzoekers zullen de PD-L1 expressie status niet weten. De studie zal patiënten includeren bij wie weefsel evalueerbaar is voor expressie testen, ongeacht de PD-L1 expressie status.

Aan deze studie zullen ongeveer 767 patiënten deelnemen, inclusief een minimum van 230 patiënten met PD-L1 immunohistochemie (IHC) 2/3 (inclusie van alle patiënten gaat door tot aan de minimale eis van patiënten met de PD-L1 IHC 2/3 is voldaan. Patiënten zullen worden gerandomiseerd in een 1: 1 verhouding ofwel atezolizumab of chemotherapie (vinflunine, paclitaxel of docetaxel) ontvangen:

- Arm A (experimentele arm): atezolizumab 1200 mg om de 3 weken (eenmaal per 3 weken)

- Arm B (controle-arm): Vinflunine 320 mg / m² q3w, paclitaxel 175 mg / m² q3w, of docetaxel 75 mg / m² q3w

Onderzoeksproduct en/of interventie

Arm A Atezolizumab wordt intraveneus toegediend bij een dosering van 1200 mg op dag 1 van iedere 21 dagen durende kuur. Arm B Vinflunine wordt intraveneus toegediend bij een dosering van 320 mg/m² door IV infusie op dag 1 van iedere 21 dagen durende kuur. Docetaxel wordt toegediend bij een dosering van 75 mg/m² op Dag 1 van iedere 21 dagen durende kuur. Paclitaxel wordt intraveneus toegediend bij een dosering van 175 mg/m² gedurende 3 uur op dag 1 van iedere 21 dagen durende kuur

Inschatting van belasting en risico

De proefpersoon kan bijwerkingen ondervinden van de geneesmiddelen of procedures die in dit onderzoek worden gebruikt. De bijwerkingen kunnen variëren van licht tot zeer ernstig en kunnen van persoon tot persoon verschillen. Iedereen die aan het onderzoek deelneemt wordt nauwgezet in de gaten gehouden op eventuele bijwerkingen. Roche, de onderzoeksarts en andere artsen zijn echter niet op de hoogte van alle bijwerkingen die kunnen optreden. De onderzoeksartsen kunnen geneesmiddelen geven om de bijwerkingen te helpen verlichten. Veel bijwerkingen verdwijnen kort nadat gestopt wordt met wat ze veroorzaakt. In sommige gevallen kunnen bijwerkingen ernstig zijn en kunnen ze lang duren of nooit verdwijnen. Er is ook een zelden voorkomend risico op overlijden. De arts beoordeelt de proefpersoon tijdens onderzoeksbezoeken op symptomen.

Een van de geneesmiddelen waaraan de proefpersoon kan worden toegewezen is docetaxel. Dit geneesmiddel bevat alcohol, wat ertoe kan leiden dat de

proefpersoon zich tijdens en na behandeling dronken voelt.

Als een proefpersoon dit als een probleem ervaart of als de proefpersoon alcohol wil vermijden of blootstelling aan alcohol tot een minimum wil beperken, moet dit voorafgaand aan deelname aan het onderzoek met de arts besproken worden.

BIJWERKINGEN GEASSOCIEERD MET BEHANDELING MET ATEZOLIZUMAB

Er kunnen bijwerkingen worden ervaren. Het is ook mogelijk dat de bijwerkingen ervaren worden die op dit moment onbekend zijn. Net als geldt voor elk experimenteel geneesmiddel kunnen er onbekende en mogelijk ernstige of levensbedreigende bijwerkingen zijn die kunnen optreden met atezolizumab. Het is niet bekend hoe lang de bijwerkingen van het onderzoeksmiddel zullen duren wanneer het onderzoeksgeneesmiddel is gestopt.

De volgende voorvallen zijn die die worden beschouwd als geassocieerd met atezolizumab:

- * Colitis (ontsteking van de darmen) symptomen kunnen zijn, bloed in de ontlasting en buikpijn
- * Griepachtige ziekte (symptomen zijn koorts, vermoeidheid, gebrek aan energie, rillingen, spierpijn, gewrichtspijn en hoofdpijn).
- * Ontsteking van de schildklier en bijniere (hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie of bijnierinsufficiëntie); symptomen kunnen zijn hoofdpijn, vermoeidheid, gewichtsverlies, gewichtstoename, verandering in stemming, haar verlies constipatie en duizeligheid.
- * Hepatitis (ontsteking van de lever) symptomen kunnen zijn, geel worden van de huid, misselijkheid, overgeven, bloedingen of blauwe plekken, donkere urine en buikpijn.
- * Meningitis (ontsteking van het membraan rondom het ruggenmerg en de hersenen); symptomen kunnen zijn, stijve nek, hoofdpijn, koorts, rillingen, overgeven en gevoeligheid van ogen voor licht.
- * Neuropathie (beschadiging van de zenuwen); symptomen kunnen zijn, verslapping van de spieren en doofheid en tintelingen in de handen en voeten.
- * Pneumonitis (ontsteking van de longen); symptomen kunnen zijn nieuw of verergerde hoesten, kortademigheid en pijn op de borst.
- * Reacties geassocieerd met het infuus (voorvallen die optreden tijdens of binnen 1 dag na het infuus en koorts, rillingen, kortademigheid en opvliegers omvatten)
- * Huidreacties (uitslag, jeuk, droge huid, roodheid en veranderingen in huidpigmentatie)

Immuungerelateerde bijwerkingen

Atezolizumab is bestemd voor het verhogen van het aantal immuunsysteemcellen die kanker kunnen bestrijden. Deze cellen kunnen ontsteking binnen de tumor veroorzaken, alsmede met normaal weefsel. Daarom kan er door het gebruik van atezolizumab een aandoening ontwikkeld worden waarbij sprake is van een ontsteking tegen een deel van het eigen lichaam (een auto-immuunziekte). Deze voorvallen komen zelden voor.

Allergische reacties

Allergische reacties kunnen optreden met atezolizumab en typerend is dat deze optreden terwijl het via de ader wordt toegediend of vlak daarna. Er zijn geen voorvallen van allergische reacties op atezolizumab gemeld. De symptomen kunnen zijn: misselijkheid, braken, huidreacties (netelroos of uitslag), ademhalingsproblemen of lage bloeddruk. Deze reacties kunnen licht of ernstig zijn en kunnen leiden tot overlijden of permanente invaliditeit. Als deze symptomen optreden, zal de onderzoeksarts de toediening van atezolizumab onderbreken of zelfs stoppen. De onderzoeksarts geeft u ook een aantal geneesmiddelen om deze symptomen te behandelen.

Andere medicaties

Als een vaccinatie moet plaats vinden moet dit minimaal 4 weken voorafgaand aan het krijgen van atezolizumab . De patiënt moet er mee instemmen om geen levend verzwakte vaccinatie te ontvangen gedurende de behandeling of binnen 90 dagen na de laatste dosis atezolizumab

atezolizumab kan een aantal bijwerkingen hebben die een aantal van de bijwerkingen overlappen die worden veroorzaakt door andere medicatie die het immuunsysteem ook stimuleert. Het kan gevaarlijk zijn om beide geneesmiddelen tegelijkertijd te gebruiken. Het is belangrijk om de arts te vertellen wanneer er voor het laatst medicatie is gebruikt die het immuunsysteem stimuleert. Het is ook belangrijk dat er geen andere geneesmiddelen gebruikt worden die het immuunsysteem kunnen veranderen (immuunmodulerende geneesmiddelen) gedurende 10 weken na de laatste dosis atezolizumab.

Zodra met het geneesmiddel is gestopt is niet bekend hoe lang de bijwerkingen van het geneesmiddel zullen duren.

Voor de risico's verbonden aan de chemotherapeutische middelen en overige risico's zie pagina 82 tot 96 van het protocol en de patienteninformatie

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)

* Histologisch of cytologisch gedocumenteerde lokaal gevorderd urotheel cel carcinoma (inclusief het nierbekken, urineleiders, blaas en plasbuis) ;* Representatief tumor materiaal zoals gespecificeerd in het protocol;* ECOG performance status van 0 of 1 ;* Verwachte levensduur > 12 weken ;* Meetbare ziekte, zoals gedefinieerd door RECIST v1.1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

* Elke goedgekeurde anti-kanker therapie binnen 3 weken voor aanvang van de studiebehandeling

* Actieve of onbehandelde centrale zenuwstelsel (CZS) metastasen bepaald door CT of MRI evaluatie tijdens screening en voorgaande radiografische onderzoeken

* Leptomeningeale ziekte;* Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven;* Geschiedenis van auto immuunziekten

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:	08-06-2015
Aantal proefpersonen:	52
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Atezolizumab
Generieke naam:	MPDL3280A
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxol
Generieke naam:	Paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxotere
Generieke naam:	Docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vinflunine
Generieke naam:	Vinflunine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-01-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-04-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-07-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-02-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-07-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-07-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	30-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

	(Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2014-003231-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02302807
CCMO	NL50564.100.15