

Een fase II studie naar MPDL3280A (antilichaam tegen PD-L1) voorafgaand aan cystectomie bij patiënten met blaaskanker (ABACUS).

Gepubliceerd: 18-07-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Primaire doelstellingen: - klinisch: het beoordelen van de effectiviteit van MPDL3280A pre cystectomie met betrekking tot pCRR bij patiënten met T2-T4aN0M0 urotheel cell carcinoom van de blaas - biologisch: het beoordelen van het effect van 2 x 3...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47135

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ABACUS

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Blaaskanker

Aandoening

urotheelcelcarcinoom van de blaas

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Queen Mary University

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie, Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cystectomie, MPDL3280A, Urotheelcelcarcinoom van de blaas (T2-T4a)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

- pathologische volledige respons (pCRR) gedefinieerd als geen microscopisch bewijs (pT0/Tis/Cis) van residuele ziekte in de blaas gebaseerd op histologische evaluatie van blaas specimen verzameld tijdens cystectomie (post-behandeling).
- dynamische veranderingen in T cel subpopulaties (CD8 en/of CD3) gemeten in tumor monsters verzameld pre- en post-behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

- * Incidentie, aard en ernst van de bijwerkingen worden ingedeeld volgens NCI-CTCAE v4.03 en verzameld gedurende de behandeling en tot na 24 weken na cystectomie.
- * chirurgische complicaties zoals beoordeeld door de Clavien-Dindo scoresysteem.

RR wordt gedefinieerd als een afname >30% in de diameter van de tumor diameter ten opzichte van de baseline scan van lokale evaluaties van de onderzoeker.

DFS is gedefinieerd als de tijd tussen de datum van inschrijving tot de eerste

tekenen van recidief op basis van lokale evaluaties van de onderzoeker of overlijden, het geen het eerste plaatsvindt.

OS wordt gedefinieerd als de tijd tussen de datum van inschrijving en overlijden door welke oorzaak dan ook.

Verkennde eindpunten:

Expressieprofiel van tumor- en/of tumorinfiltrerende immuuncellen.

Identificatie van immunogene neo-antigenen die mogelijk anti-tumor T-cel respons zouden kunnen bevorderen na behandeling met MPDL3280A

Profiel van infiltratie van immuuncellen in tumor en/of bloed

Cytokine test

RNA- en DNA analyse die dynamische veranderingen in gen-handtekeningen en mutatiepatronen onderzoeken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Blaaskanker is de zevende meest voorkomende kanker bij mannen en negentiende meest voorkomende in vrouwen wereldwijd met 429,793 nieuwe diagnoses in 2012 . Er waren 123,051 en 42,033 mannen en vrouwen wereldwijd overleden, respectievelijk, in 2012. Ook in het Verenigd Koninkrijk, is de zevende meest voorkomende kanker, met 10,399 nieuwe diagnoses in 2011 (7,452 bij mannen, 2,947 bij vrouwen). Er waren 5,242 overledenen in het Verenigd Koninkrijk in 2012 als gevolg van blaaskanker.

De meest voorkomende gepresenteerde klacht voor blaaskanker is pijnloze hematurie, die aanwezig is in > 80% van de patiënten. Andere symptomen kunnen omvatten dysurie, urine frequentie of urgentie. De belangrijkste onderzoeken voor de diagnose van blaaskanker zijn cystoscopie en transuretrale resectie van blaaskanker (TURBT). Weefsel van de TURBT moet worden gestuurd voor histopathologisch analyse om het type en de fase van blaaskanker te bepalen. Idealiter moet volledige resectie van alle tumor weefsel worden bereikt bij TURBT, maar dit is niet altijd mogelijk.

Het grootste histologische deel bij blaaskanker is urotheelcelcarcinoom van de blaas (TBC, ook wel genoemd urothelial blaaskanker of urothelial cel carcinoom, goed voor 90% van de gevallen. Zeldzame histologie zijn adenocarcinoom en kleincellig carcinoom. De meerderheid van de urothelial tumoren ontstaan in de blaas, maar zijn ook afkomstig uit het renale bekken, de urine leiders en de urinebuis. Roken is de belangrijkste risicofactor voor TBC en is goed voor 50% van de gevallen. Andere risico factoren omvatten beroepsmatige blootstelling aan bepaalde chemische stoffen en eerdere behandeling met radiotherapie op organen van het bekken.

Over het algemeen zijn de 5-jaars overlevingskansen voor blaaskanker ongeveer 70% in het Verenigd Koninkrijk. Spier-invasieve blaaskanker (T2-T4aN0M0) goed voor ongeveer 30% van de nieuwe gevallen en heeft een 5-jaars overleving van 25-50%. Vrouwen hebben meer kans te worden gediagnosticeerd met spier-invasieve ziekte (85% versus 51%) en hebben een slechtere kanker-specifieke overleving .Overlevingskansen zijn grotendeels onveranderd gebleven in de afgelopen 30 jaar, als gevolg van een gebrek aan doeltreffende nieuwe behandelingen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- klinisch: het beoordelen van de effectiviteit van MPDL3280A pre cystectomie met betrekking tot pCRR bij patiënten met T2-T4aN0M0 urotheel cell carcinoom van de blaas
- biologisch: het beoordelen van het effect van 2 x 3 per cycli van MPDL3280A pre cystectomie op immuun parameters bij patiënten met T2-T4aN0M0 utotheelcelcarcinoom van de blaas.

Secundaire doelstellingen:

- het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van MPDL3280A wanneer

dit pre cystectomie in deze populatie wordt gegeven in deze populatie

- Het beoordelen van de werkzaamheid van MPDL3280A gegeven pre cystectomie met betrekking tot anti-tumor effecten zoals door de onderzoeker gemeten en radiologische reactie (RR) is beoordeeld.
- om de effectiviteit van MPDL3280A te beoordelen wanneer dit pre cystectomie is gegeven met betrekking tot anti-tumor effecten op basis van beoordeling van de onderzoeker op ziekte vrije overleving (DFS)
- het beoordelen van de werkzaamheid van MPDL3280A gegeven pre cystectomie met betrekking tot de totale overleving (OS)

Exploratory doelstellingen:

- om het werkingsmechanisme van MPDL3280A verder te begrijpen.
- om de relatie tussen PD-L1 weefsel expressie en metingen van de veiligheid en werkzaamheid, inclusief maar niet beperkt tot ORR, PFS en OS
- het beoordelen van voorspellende en prognostische exploratory biomarkers in verzameld tumor weefsel en of plasma en hun associatie met ziekte-status en/of response/failure van studiebehandeling
- het vergroten van kennis en begrip van de ziekte en het biologische immuunsysteem.
- het ontwikkelen van diagnostische tests, wat misschien in de toekomst bij de medicijn behandeling bij de individuele patient kan worden toegestaan.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, internationale, multicenter window of opportunity fase II onderzoek dat gericht is op de effecten van kortdurende preoperatieve behandeling met MPDL3280A bij patiënten met een histologisch bevestigde (T2-T4a) urotheelcel carcinoom van de blaas te evalueren. Patiënten die aan de studie gaan deelnemen ontvangen 2 x 3 wekelijkse cycli van MPDL3280A pre-cystectomy. Patiënten zullen studiebezoeken bij wonen op 4, 12 en 24 weken na hun cystectomie. Na het 24 weken post cystectomie bezoek, komen de patienten in een follow up fase waarin zij jaarlijks worden benaderd voor 2 jaar na hun cystectomie voor het verzamelen van overleving en ziekte gegevens.

De werkzaamheid van MPDL3280A wordt beoordeeld op CT / MRI-beelden en monsters van tumorweefsel wordt verzameld bij baseline en na behandeling met MPDL3280A

Onderzoeksproduct en/of interventie

2 x intravenous MPDL3280A

Inschatting van belasting en risico

Potentiële voordelen:

De huidige standaard van zorg voor MIBC is radicale cystectomie, die helaas zelden curatief is. Platina gebaseerde neoadjuvante chemotherapie wordt

geassocieerd met een verbetering in OS, maar is alleen geschikt voor een klein aantal patiënten. Daarom zijn nieuwe neoadjuvante therapeutische opties nodig voor MIBC. MPDL3280A heeft significante activiteit in geavanceerde TBC en daarom kan het gunstige resultaten in de neoadjuvant instelling (26) hebben.

Potentiele risico

De belangrijkste potentiële risico's hebben een relatie op de bijwerkingen geassocieerd met MPDL3280A. In de meeste Europese landen, moeten de huidige patiënten gemiddeld 4-8 weken wachten tussen de vaststelling van de diagnose van blaaskanker en cystectomie. Deelname aan deze studie van 6 weken preoperatieve behandeling zal naar verwachting niet leiden tot relevante vertraging van de operatie voor de deelnemers.

Er zijn geen preklinische, klinische of mechanistische aanwijzingen dat MPDL3280A heeft een relevante invloed op de operabiliteit of het verhogen van de risico's geassocieerd met operatie..

Contactpersonen

Publiek

Queen Mary University

Walden street 5
London E1 2EF
GB

Wetenschappelijk

Queen Mary University

Walden street 5
London E1 2EF
GB

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)

1. Bereid en in staat om schriftelijke informed consent te geven
2. De mogelijkheid om te voldoen aan het protocol
3. Leeftijd * 18 jaar
4. Histopathologisch bevestigd urotheelcellcarcinoom (T2-T4a) van de blaas. Patiënten met gemengde histologie moeten een dominante overgangsepitheel patroon hebben.
5. Resterende ziekte na TURBT (chirurgische opinie, cystoscopie of radiologische aanwezigheid).
6. In goede conditie en gepland voor cystectomie (volgens de lokale richtlijnen).
7. N0 of Mo ziekte CT of MRI (binnen 4 weken van registratie)
8. Representatieve formaline gefixeerde in paraffine ingebedde (FFPE) tumor samples van de blaas met een bijbehorende pathologie rapport waarvan bepaald wordt dat het voldoende is voor central testing.
9. Patiënten die neoadjuvante cisplatine gebaseerde chemotherapie weigeren of bij wie neoadjuvante cisplatine gebaseerde therapie niet geschikt is.
10. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0 of 1
11. Negatieve zwangerschapstest binnen 2 weken na Dag 1 cyclus 1 voor vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd.
12. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten een hoge betrouwbare vorm (en) van anticonceptie gebruiken (dat wil zeggen één die resulteert in een laag uitval [$<1\%$ per jaar] bij consequent en correct gebruik) en het gebruik ervan continueren voor 90 dagen na de laatste dosis van MPDL3280A.
13. Voldoende hematologische en end-organfuncties binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste onderzoeksbehandeling gedefinieerd door:
 - a. ANC * 1.500 cellen / μ l (zonder granulocyt kolonie-stimulerende factor ondersteuning binnen 2 weken voor Cycle 1, Dag 1)
 - b. WBC tellingen > 2500 / μ l
 - c. Lymfocyten * 500 / μ l
 - d. Aantal bloedplaatjes * 100.000 / μ l (zonder transfusie binnen 2 weken voor Cycle 1, Dag 1)
 - e. Hemoglobine * 9,0 g/dl (patiënten kunnen worden getransfundeerd of erytropoëtische behandeling hebben ontvangen om aan dit criterium te voldoen).
 - f. AST of ALT en alkalische fosfatase * 2,5 maal de institutionele bovengrens van normaal (ULN) (patiënten die bekend zijn met de ziekte van Gilbert en die een serum bilirubine level hebben van * 3 x de institutionele ULN kunnen worden geïncludeerd).
 - g. INR en aPTT * 1,5 x de institutionele ULN. Dit geldt alleen voor patiënten die niet therapeutische antistolling krijgen; patiënten die therapeutische antistolling ontvangen

moeten op een stabiele dosis zijn.

h. berekend creatinine klaring * 20 mL/min (Cockcroft-Gault formule)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Zwangere en vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven.
2. Grote chirurgische ingreep binnen 4 weken voorafgaand aan inclusie of vooruitlopend op de noodzaak van een grote chirurgische ingreep gedurende de studie anders dan voor diagnose.
3. Eerder intraveneuze chemotherapie voor blaaskanker.
4. Patiënten met eerdere allogene stamceltransplantatie of een orgaantransplantatie.
5. Voorafgaande behandeling met CD137-agonisten, anti-CTLA-4, anti-programmed death -1 (PD-1), of anti-PD-L1 therapeutische antilichaam of doelgerichte therapie
- 6 Patiënten mogen geen orale of IV steroïden hebben gehad gedurende 14 dagen voorafgaand aan deelname aan de studie. Het gebruik van inhalatiecorticosteroïden, fysiologische dosis vervanging van glucocorticoïden (dwz voor bijnierinsufficiëntie) en mineralocorticoids (bijv fludrocortison) is toegestaan.
7. Ontvangen therapeutische orale of intraveneuze (IV) antibiotica binnen 14 dagen voorafgaand aan deelname aan de studie (Patiënten die profylactisch antibiotica (bijvoorbeeld voor het voorkomen van een urineweginfectie of chronische obstructieve longziekte) kunnen aan de studie deelnemen.
8. Toediening van een levend, verzwakt vaccin binnen 4 weken vóór het begin of verwachting dat dergelijk levend, verzwakt vaccin gedurende de studie nodig zullen zijn.
9. Behandeling met systemisch immuunstimulerende agentia (inclusief maar niet beperkt tot interferons of interleukine [IL] -2) binnen 4 weken of vijf halfwaardetijden van het geneesmiddel welke het kortste is, voorafgaand aan studie deelname.
10. De behandeling met een ander experimenteel middel of deelname aan een ander klinisch onderzoek met therapeutische intentie binnen 4 weken voor studie deelname.
11. Bewijs van significante ongecontroleerde gelijktijdige ziekte wat invloed kan hebben op de naleving van het protocol of de interpretatie van de resultaten, met inbegrip van belangrijke leverziekte (zoals cirrose, ongecontroleerde grote epilepsie aanval of vena cava superior syndroom).
12. Maligniteiten uitgezonderd UBC binnen 5 jaar vóór Cycle 1, Dag 1, met uitzondering van die met een verwaarloosbaar risico op metastase of dood en behandeld met verwachte curatieve resultaten (bijvoorbeeld adequaat behandeld carcinoma in situ van de baarmoederhals, basale en plaveiselcel huidkanker of ductaal carcinoma in situ chirurgisch behandeld met curatieve opzet) of gelokaliseerde prostaatkanker behandeld in opzet curatieve en afwezigheid van prostaat-specifiek antigeen (PSA) recidief of incidentele prostaatkanker (Gleason score * 3 + 4 en PSA < 10 ng / mL onder actieve controle en behandeling naïef).
13. ernstige infecties binnen 4 weken voorafgaand aan studie deelname met inbegrip van maar niet beperkt tot ziekenhuisopname voor complicaties van infectie, bacteraemia, of ernstige longontsteking.
14. significante hart-en vaatziekten, zoals cardiale ziekte van New York Heart Association

(klasse II of hoger), myocardinfarct binnen 3 maanden voorafgaand aan studie deelname, instabiele aritmieën of instabiele angina pectoris.

15. In de voorgeschiedenis idiopathische longfibrose (inclusief pneumonitis), drug-geïnduceerde pneumonitis, organiserende pneumonie (dat wil zeggen, bronchiolitis obliterans, cryptogene organiserende pneumonie), of bewijs van actieve longontsteking op de screening CT scan van de borst (in de voorgeschiedenis bestralingspneumonitis in het stralingsveld (fibrose) is toegestaan).

veld (fibrose) is toegestaan).

16. Patiënten met ongecontroleerde type 1 diabetes mellitus. Patiënten met type 1 diabetes gecontroleerd op een stabiele insuline regime kunnen in aanmerking komen.

17. Patiënten met actieve hepatitis-infectie (gedefinieerd als een positieve hepatitis B surface antigeen [HBsAg] getest in screening) of hepatitis C. Patiënten met vroegere hepatitis B virus (HBV) infectie of opgeloste HBV infectie (gedefinieerd als een negatieve HBsAg test en een positieve antistoffen tegen hepatitis B core-antigeen [anti-HBc) kunnen deelnemen aan de studie. Patiënten met een positieve hepatitis C virus (HCV) antistoffen kunnen alleen in aanmerking komen voor studie deelname als de polymerase chain reactive (PCR) voor HCV RNA negatief is.

18. Positieve test voor HIV

19. Patiënten met actieve tuberculose.

20. Geschiedenis van gastro-intestinale stoornissen (medische aandoeningen of uitgebreide operatie) die kunnen interfereren met de absorptie van de studie drug.

21. Ongecontroleerde hypercalciëmie ($> 1,5$ mmol/ geïoniseerd calcium of $\text{Ca} > 12$ mg / dL of gecorrigeerd serumcalcium $>$ de institutionele ULN) of symptomatische hypercalciëmie waarbij continu gebruik van bisfosfonaat therapie of denosumab verplicht is . Patiënten die behandeld worden met bisfosfonaat of denosumab in het bijzonder om te voorkomen dat er skelet events ontstaan en die geen voorgeschiedenis hebben van klinisch significant hypercalciëmie kunnen aan de studie deelnemen. Patiënten die behandeld worden met denosumab voorafgaand aan studie deelname moeten bereid en in staat zijn om bisfosfonaat te ontvangen tijdens de studie i.p.v denosumab.

22. Voorgeschiedenis van auto-immuunziekten waaronder maar niet beperkt tot myasthenia gravis, myositis, autoimmune hepatitis, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis, inflammatoire darm ziekte, vasculaire trombose geassocieerd met antifosfolipiden syndroom, Wegener's granulomatosis, syndroom van Sjögren, Guillain-Barré syndroom, multiple sclerose , vasculitis, of glomerulonephritis.

23. Patiënten met een voorgeschiedenis van auto-immuun gerelateerde hypothyreoïdie, tenzij op een stabiele dosis van schildklierhormoon-vervangend hormoon.

24. Bekende ernstige allergische, anafylactische of andere overgevoeligheidsreacties van chimere of gehumaniseerde antilichamen of fusie-eiwitten

25. Bekende overgevoeligheid of allergie voor antistoffen geproduceerd in ovariumcellen van Chinese hamster of enig bestanddeel van de MPDL3280A formulering

Onderzoeksofzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-03-2017
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Atezolizumab (MPDL3280A)
Generieke naam:	Atezolizumab (MPDL3280A)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-02-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-10-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-12-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-12-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2015-001112-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02662309
CCMO	NL56953.031.16