

Een open-label, multicentrisch, veiligheidsonderzoek naar een vaste dosis durvalumab + tremelimumab-combinatietherapie of durvalumab monotherapie bij gevorderde solide maligniteiten (STRONG)

Module A - Post-chemotherapie urotheel en niet-urotheelcarcinoom van de urinewegen

Gepubliceerd: 16-05-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Hoofdprotocol: Om te beoordelen de incidentie, ernst, aard, interventie/behandeling, resultaat en causaliteit, waaronder immuun-gerelateerdheid, te beoordelen van bijwerkingen van bijzonder belang (adverse events of special interest, AESI*s) bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48778

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STRONG

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Blaas kanker, urotheel en niet-urotheelcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Durvalumab, gevorderde solide maligniteiten, Open label, Tremelimumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Hoofdprotocol:

De gemeenschappelijke primaire doelstelling van alle tumor deelonderzoeken is:

1. Om te beoordelen de incidentie, ernst, aard, interventie/behandeling, resultaat en causaliteit, waaronder immuun-gerelateerdheid, te beoordelen van bijwerkingen van bijzonder belang (adverse events of special interest, AESI*s) bij patiënten met gevorderde solide tumoren die behandeld worden met vaste doses durvalumab en tremelimumab-combinatietherapie of durvalumab monotherapie.

Een AESI is een bijwerking van wetenschappelijk en medisch belang die specifiek is voor het begrip van het onderzoeksmiddel. AESI*s voor durvalumab ± tremelimumab omvatten, maar zijn niet beperkt tot, voorvallen met een mogelijk inflammatoir of immuun-gemedieerd mechanisme en die meer frequente monitoring en/of interventies vereisen, zoals steroïden, immunosuppressiva en/of hormoonvervangingstherapie. Een immuungemedieerde bijwerking (imAE) wordt gedefinieerd als een AESI die geassocieerd is met blootstelling aan het

geneesmiddel en die overeenstemt met een immuungemedieerd werkingsmechanisme en waar er geen duidelijke alternatieve etiologie is.

AESI*s waargenomen met durvalumab of tremelimumab zijn onder meer: diarree / colitis, pneumonitis / ILD, ALT/AST verhogingen / hepatitis / hepatotoxiciteit, neuropathie / neuromusculaire toxiciteit (bijv. Guillain-Barré en myasthenia gravis), endocrinopathieën (d.w.z. voorvallen van hypophysitis, hypopituitarisme, bijnierinsufficiëntie, diabetes insipidus, hyper- en hypothyreoïdie en type I diabetes mellitus), huiduitslag / dermatitis, nefritis / bloed creatinine verhogingen / pancreatitis (of laboratoriumanalyses die duiden op pancreatitis - verhoogde serum lipase, verhoogde serum amylase). De specifieke veiligheidsdoelstelling zal in elke tumorspecifieke module nader worden bepaald.

Module A:

De primaire doelstelling is:

1. Om extra gegevens te verzamelen en de incidentie, ernst, aard, interventie/behandeling, resultaat en causaliteit, waaronder immuungerelateerdheid van bijwerkingen van bijzonder belang (adverse events of special interest, AESI*s) te beoordelen bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheel- of niet-urotheelcarcinoom van de urinewegen (waaronder de urineblaas, ureter, urethra en nierbekken) die met een vaste dosis durvalumab monotherapie worden behandeld.

Een AESI is een bijwerking van wetenschappelijk en medisch belang die specifiek is voor het begrip van het onderzoeksmiddel. AESI*s voor durvalumab omvatten,

maar zijn niet beperkt tot, voorvallen met een mogelijk inflammatoir of immuungemedieerd mechanisme en die meer frequente monitoring en/of interventies vereisen, zoals steroïden, immunosuppressiva en/of hormoonvervangingstherapie.

Een immuungemedieerde bijwerking (imAE) wordt gedefinieerd als een AESI die geassocieerd is met blootstelling aan het geneesmiddel en die overeenstemt met een immuungemedieerd werkingsmechanisme en waar er geen duidelijke alternatieve etiologie is.

AESI*s waargenomen met durvalumab zijn onder meer: diarree / colitis, pneumonitis / interstitiële longziekte (interstitial lung disease, ILD), ALT/AST verhogingen / hepatitis / hepatotoxiciteit, neuropathie / neuromusculaire toxiciteit (bijv. Guillain-Barré en myasthenia gravis), endocrinopathieën (d.w.z. voorvallen van hypophysitis, hypopituitarisme, bijnierinsufficiëntie, diabetes insipidus, hyper- en hypothyreoïdie en type I diabetes mellitus), huiduitslag / dermatitis, nefritis / bloed creatinine verhogingen, pancreatitis (of laboratoriumanalyses die duiden op pancreatitis - verhoogde serum lipase, verhoogde serum amylase).

Secundaire uitkomstmaten

Hoofdprotocol:

De gemeenschappelijke secundaire doelstellingen van alle tumor deelonderzoeken zijn:

1. Om te beoordelen de incidentie, ernst, aard, interventie / behandeling, resultaat en causaliteit van de bijwerkingen (adverse events, AE*s) (met inbegrip van ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE*s)).
2. Om te beoordelen de incidentie en frequentie van de stopzetting van

durvalumab en tremelimumab (zoals van toepassing op elke tumor module) als gevolg van tijdens de behandeling optredende AE*s (met inbegrip van SAE*s).

3. Om de totale overleving (overall survival, OS) te beoordelen.

Bijkomende secundaire doelstellingen en verkennende doelstellingen kunnen in elk land/regio aan de tumor deelonderzoeken worden toegevoegd. Bijkomende deelonderzoeken/verkennde onderzoeken kunnen op modulaire wijze aan het hoofdprotocol worden toegevoegd.

Module A:

De secundaire doelstellingen zijn:

1. Om extra gegevens te verzamelen en de incidentie, ernst, aard, interventie / behandeling, resultaat en causaliteit van de bijwerkingen (adverse events, AE*s) (met inbegrip van ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE*s)) te beoordelen.
2. Om extra gegevens te verzamelen en de incidentie en frequentie van de stopzetting van durvalumab als gevolg van tijdens de behandeling optredende AE*s (met inbegrip van SAE*s) te beoordelen.
3. Om de totale overleving (overall survival, OS) te beoordelen. Patiënten zullen worden opgevolgd voor overleving tot maximum 5 jaar na de datum van het begin van de behandeling van de eerste patiënt. Patiënten zullen gedurende ten minste 6 maanden na inschrijving van de laatste patiënt in het onderzoek worden

opgevolgd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het wordt in toenemende mate duidelijk dat kanker door het immuunsysteem wordt herkend en dat het immuunsysteem onder bepaalde omstandigheden tumoren kan controleren of zelfs elimineren (Dunn et al 2004).

Geprogrammeerde doodligand 1 (programmed death ligand, PD-L1) is een lid van de B7-familie van liganden die de T-cel-activiteit remmen door zich te binden aan de PD-1-receptor (Keir et al 2008) en aan CD80 (Butte et al 2007).

PD-L1-expressie is een adaptieve respons die tumoren helpt om zich aan de detectie en de eliminatie door het immuunsysteem te onttrekken. Het cytotoxische T-lymfocyt-geassocieerd antigeen 4 (CTLA-4) wordt daarentegen constitutief tot expressie gebracht door regulerende T-cellen en opgereguleerd op geactiveerde T-cellen. Binding van CTLA-4 aan CD80 of CD86 op IC leidt tot remming van T-celactivering (Fife en Bluestone, 2008). De expressie van het PD-L1-eiwit wordt geïnduceerd door inflammatoire signalen die typisch geassocieerd zijn met een adaptieve immuunrespons (bijv. IFN γ) en kan worden aangetroffen op zowel tumorcellen (TC) als tumorinfiltrerende immuuncellen. De binding van PD-L1 aan PD-1 op geactiveerde T-cellen levert een remmend signaal aan de T-cellen, waardoor ze de doel-TC niet gaan doden en de tumor beschermen voor immuuneliminatie (Zou and Chen 2008). PD-L1 kan ook T-cellen remmen door binding aan CD80, hoewel het exacte mechanisme nog niet is opgehelderd (Butte et al 2007; Paterson et al 2011).

In vivo onderzoeken hebben aangetoond dat durvalumab in xenograft modellen de tumorgroei remt via een T-cel-afhankelijk mechanisme (Stewart et al 2015).

PD-L1 wordt uitgedrukt in een breed scala van kankers met een hoge frequentie, tot 88% in sommige vormen van kanker. Op basis van deze bevindingen kan een anti-PD-L1 antilichaam therapeutisch worden gebruikt om antitumor immuunresponsen bij patiënten met kanker te verbeteren. Resultaten van niet-klinisch en klinisch onderzoek naar monoclonale antilichamen (monoclonal antibodies, mAb*s) die zich richten op de PD-L1/PD-1-signaalweg, toonden bewijs van klinische activiteit en een beheersbaar veiligheidsprofiel. Dit ondersteunt de hypothese dat een anti-PD-L1-antilichaam kan worden gebruikt om therapeutisch de antitumor immuunrespons bij kankerpatiënten te verbeteren ((Brahmer et al 2012; Hirano et al 2005; Iwai et al 2002; Okudaira et al 2009; Topalian et al 2012; Zhang et al 2008) met responses die de neiging hebben meer uitgesproken te zijn bij patiënten met tumoren met PD-L1-expressie (Powles et al 2014; Rizvi et al 2015; Segal et al 2015). Bovendien kan een hoge mutationale belasting, bijv. bij blaascarcinoom (Alexandrov et al 2013) bijdragen aan de respons waargenomen met immuuntherapie.

In tegenstelling tot PD-L1, wordt CTLA-4 constitutief tot expressie gebracht

door regulerende T-cellen en opgereguleerd op geactiveerde T-cellen. CTLA-4 geeft een negatief regulerend signaal aan T-cellen na binding aan CD80- (B7.1) of CD86- (B7.2) liganden op antigeen presenterende cellen. Bovendien resulteert het blokkeren van de CTLA-4-binding aan CD80/86 door anti-CTLA-4 antilichamen, in sterk verhoogde T-celactivatie en antitumoractiviteit in diermodellen, waaronder het doden van bij muizen vastgestelde vaste tumoren en inductie van beschermende antitumorimmunitet. Daarom wordt verwacht dat behandeling met een anti-CTLA-4 antilichaam zal leiden tot een verhoogde activering van het menselijke immuunsysteem, waardoor de antitumoractiviteit bij patiënten met solide tumoren gaat toenemen.

Pre-klinische gegevens zijn nu toegevoegd aan een veelvoud van klinische gegevens waaruit blijkt dat het blokkeren van negatief regulerende signalen naar T-cellen, zoals CTLA-4 en PD-L1, een veelbelovende klinische activiteit heeft. Ipilimumab werd in de Verenigde Staten (VS) door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurd voor de behandeling van gemetastaseerde melanomen en wordt momenteel onderzocht voor een aantal andere maligniteiten, terwijl nivolumab en pembrolizumab, twee anti-PD-1-middelen, en atezolizumab, een anti PD L1-middel, werden goedgekeurd door instanties zoals de Amerikaanse Food and Drug Administration en het Europees Geneesmiddelenbureau voor de behandeling van een aantal kwaadaardige tumoren, waaronder gemetastaseerd melanoom, plaveiselcel- en niet-plaveiselcel niet-kleincellige longkanker, plaveiselcelcarcinoom van het hoofd en de nek, en urotheelcarcinoom. Daarnaast zijn er gegevens van middelen uit de anti-PD-1/PD-L1-klasse die klinische activiteit in een groot aantal tumortypen hebben aangetoond.

Er blijft een belangrijke on vervulde medische behoefte aan extra opties voor de behandeling van gevorderde solide tumoren, waaronder blaas-, long- en hoofd en nek. Behandeling met middelen gericht op PD-1 / PD-L1 (zoals durvalumab) of CTLA-4 (bijvoorbeeld tremelimumab) heeft activiteit in verschillende soorten tumoren in een subgroep van patiënten met betekenisvol en langdurig voordeel. Effectiviteitsgegevens voor patiënten behandeld met durvalumab monotherapie bij de blaaskanker, longkanker, en hoofd en hals plaveiselcel carcinoom (HNSCC) cohorten laten enige klinische activiteit zien. Voorlopige gegevens van patiënten met NSCLC behandeld met durvalumab + tremelimumab combinatietherapie geven tekenen van klinische activiteit, en data van concurrenten laten zien dat de combinatie mogelijk synergistisch kan zijn (Wolchok et al 2013). Ofwel, deze middelen kunnen potentieel voordelig zijn bij deze patiëntenpopulatie. De onderzoeksopzet is bedoeld om de potentiële risico's en intensieve monitoring te minimaliseren, inclusief vroege veiligheidsbeoordeling, is in de plaats voor die risico's geacht het meest waarschijnlijk te zijn op basis van eerdere ervaring met de onderzoeksproducten (IP's, inclusief durvalumab, tremelimumab en SoC).

Doel van het onderzoek

Hoofdprotocol:

Om te beoordelen de incidentie, ernst, aard, interventie/behandeling, resultaat

en causaliteit, waaronder immuun-gerelateerdheid, te beoordelen van bijwerkingen van bijzonder belang (adverse events of special interest, AESI*s) bij patiënten met gevorderde solide tumoren die behandeld worden met vaste doses durvalumab en tremelimumab-combinatietherapie of durvalumab monotherapie.

Module A:

Om extra gegevens te verzamelen en de incidentie, ernst, aard, interventie/behandeling, resultaat en causaliteit, waaronder immuun-gerelateerdheid van bijwerkingen van bijzonder belang (adverse events of special interest, AESI*s) te beoordelen bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheel- of niet-urotheelcarcinoom van de urinewegen (waaronder de urineblaas, ureter, urethra en nierbekken) die met een vaste dosis durvalumab monotherapie worden behandeld.

Onderzoeksopzet

Hoofdprotocol:

Dit is een open-label, multicentrisch onderzoek om de veiligheid op korte en lange termijn van de vaste doses durvalumab 1500 mg + tremelimumab 75 mg combinatietherapie of durvalumab 1500 mg monotherapie te bepalen bij patiënten met gevorderde vaste maligniteiten.

Dit onderzoek is modulair opgebouwd, waarbij elke tumorspecifieke module de evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en de antitumoractiviteit van de combinatie van durvalumab + tremelimumab of durvalumab monotherapie bij verschillende vaste tumoren toelaat.

De modules zijn ontwikkeld als afzonderlijke componenten die aan dit protocol zijn toegevoegd. Extra modules kunnen worden toegevoegd als onderdeel van dit protocol, als er besluiten betreffende aanvullende tumortypen en/of verkennende deelonderzoeken worden genomen.

Eén of meer van deze modules zullen in een specifiek land/regio worden geopend op basis van de prevalentie in de lokale patiëntenpopulatie en de resultaten van de haalbaarheidsstudies.

Het hoofdprotocol (en elke tumorspecifieke module) bestaat uit een screeningsperiode, een behandelingsperiode, een opvolgingsperiode van 90 dagen voor de veiligheid* en een opvolgingsperiode voor overleving.

Patiënten moeten 90 dagen na stopzetting van de onderzoeksbehandeling een opvolgingsbezoek voor de veiligheid bijwonen. Daarna worden de patiënten elke 3 maanden gecontacteerd via telefoon of elektronische communicatie voor de overlevingsstatus, tot maximaal 5 jaar na de datum van de aanvang van de behandeling van de eerste patiënt. Alle patiënten zullen gedurende ten minste 6 maanden na inschrijving van de laatste patiënt worden opgevolgd.

*Elke immuungemedieerde bijwerking (imAE) die bij het laatste bezoek van de patiënt in het onderzoek niet is opgelost, wordt door de onderzoeker opgevolgd voor zo lang als dat medisch aangewezen is en tot maximum 12 maanden na het eerste optreden ervan. Niet-imAE*s worden opgevolgd tot aan het bezoek van 90 dagen na stopzetting van de behandeling.

Module A:

Dit is een open-label, multicentrisch onderzoek om de korte en langetermijn veiligheid van de vaste dosis durvalumab 1500 mg te bepalen bij volwassen patiënten (leeftijd ≥ 18 jaar) met urotheel- en niet-urotheelcarcinoom van de urinewegen (alle histologieën bijv.: overgangsepitheelcel, adenocarcinoom, plaveiselcelcarcinoom, kleincellig longcarcinoom, enz.) dat is gevorderd tijdens of na een eerdere chemotherapie op basis van platina, hetzij voor gemetastaseerde ziekte of progressieve ziekte, minder dan 12 maanden na adjuvante of neo-adjuvante chemotherapie.

Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode, een behandelingsperiode, een opvolgingsperiode van 90 dagen voor de veiligheid* en een overleving opvolgingsperiode.

Patiënten moeten 90 dagen na stopzetting van de onderzoeksbehandeling een opvolgingsbezoek voor de veiligheid bijwonen. Daarna worden de patiënten elke 3 maanden gecontacteerd via telefoon of elektronische communicatie voor de overlevingsstatus, tot maximaal 5 jaar na de datum van de aanvang van de behandeling van de eerste patiënt. Alle patiënten zullen gedurende ten minste 6 maanden na inschrijving van de laatste patiënt worden opgevolgd.

*Elke imAE die bij het laatste bezoek van de patiënt in het onderzoek niet is opgelost, wordt door de onderzoeker opgevolgd voor zo lang als dat medisch aangewezen is en tot maximum 12 maanden na het eerste optreden ervan. Niet-imAE*s worden opgevolgd tot aan het bezoek van 90 dagen na stopzetting van de behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Durvalumab + tremelimumab-combinatietherapie • Durvalumab 1500 mg plus tremelimumab 75 mg via intraveneuze infusie eenmaal elke 4 weken (Q4W), te beginnen in week 0, tot maximaal 4 doses (of cycli) gevolgd door: • Durvalumab monotherapie 1500 mg via intraveneuze infusie Q4W, te beginnen 4 weken na de laatste infusie van de combinatie of stopzetting van tremelimumab. OF Durvalumab monotherapie • Durvalumab 1500 mg via intraveneuze infusie Q4W, te beginnen in week 0. Elke tumorspecifieke module zal combinatietherapie of monotherapie specificeren en de details van de duur van de infusie opgeven. Module A: Durvalumab monotherapie

Inschatting van belasting en risico

Op basis van de beschikbare niet-klinische en klinische gegevens over de veiligheid, de beperkte overleving door de momenteel beschikbare behandelingsopties voor patiënten, de beperkte levensverwachting als gevolg van kwaadaardige ziekte, de activiteit gezien met durvalumab in dit soort tumor, en de sterkte van de wetenschappelijke hypothesen momenteel onder evaluatie, kunnen de in deze studie voorgestelde durvalumab monotherapie en durvalumab + tremelimumab combinatietherapie potentieel van zinvolle klinische betekenis zijn met een beheersbare veiligheid en verdraagbaarheid door het genereren van langdurig klinische respons, waardoor het de kwaliteit van leven (KvL)

verbeterd en mogelijk de levensduur verlengd. Bovendien duiden preklinische en klinische gegevens erop dat de combinatie van de op PD 1 / PD-L1 en CTLA-4 gerichte middelen een antitumor activiteit kunnen geven met een extra synergie van de combinatie (Wolchok et al 2013). Daarom is het onderzoek naar de mogelijke therapeutische werkzaamheid van durvalumab monotherapie en durvalumab + tremelimumab combinatietherapie bij patiënten met PD-L1-Hoog en PD-L1 Laag / neg tumoren acceptabel, en de algehele risico / baten analyse steunt de voorgestelde onderzoeksopzet.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Forskargatan 18
Södertälje SE 151 85
SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Forskargatan 18
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)

Hoofdprotocol:

Voor opname in het onderzoek moeten patiënten aan de volgende criteria voldoen:;1. Moet een leeftijdsverwachting hebben van ten minste 12 weken.;2. Leeftijd ≥ 18 jaar oud ten tijde van de screening. Voor patiënten van < 20 jaar oud en ingeschreven in Japan moet een schriftelijke geïnformeerde toestemming worden verkregen van de patiënt en zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger.;3. Schriftelijke geïnformeerde toestemming en eventuele lokaal vereiste toestemming (bv. Health Insurance Portability and Accountability Act in de VS, de gegevensbeschermingrichtlijn van de Europese Unie [EU] in de EU) verkregen van de patiënt/wettelijke vertegenwoordiger voordat de eerste protocolgerelateerde procedures, waaronder beoordelingen in het kader van de screening, worden uitgevoerd. Voor patiënten van < 20 jaar oud en die in Japan inschrijven, moet een schriftelijke geïnformeerde toestemming worden verkregen van de patiënt en zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger.;4. Ziekte komt niet in aanmerking voor curatieve chirurgie.;5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performance status zoals gedefinieerd in de betreffende module.;6. Lichaamsgewicht > 30 kg.;7. Geen eerdere blootstelling aan anti-PD-1 of anti-PD-L1, waaronder in een ander onderzoek van AstraZeneca. Blootstelling aan andere onderzoeksgeneesmiddelen kan worden toegestaan na overleg met de sponsor.;8. Voldoende orgaan- en mergfunctie zoals hieronder gedefinieerd; * * Hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl; * * Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1,0 \times 10^9/l$; * * Aantal bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$; * * Bilirubine in het serum $\leq 1,5 \times$ de bovenlimiet van normale waarde (ULN). Dit geldt niet voor patiënten met bevestigd syndroom van Gilbert, die in overleg met hun arts kunnen worden toegelaten; * * ALT en AST $\leq 2,5 \times$ ULN; voor patiënten met levermetastasen, ALT en AST $\leq 5 \times$ ULN; * * Gemeten kreatinineklaring (CL) > 40 ml/min of berekende kreatinineklaring (CL) > 40 ml/min, zoals bepaald door middel van Cockcroft-Gault (met gebruikmaking van het feitelijke lichaamsgewicht).; Mannen:; Kreatinine CL = gewicht (kg) $\times (140 - \text{leeftijd})$ (ml/min) $72 \times \text{serumkreatinine (mg/dl)}$; Vrouwen:; Kreatinine CL = gewicht (kg) $\times (140 - \text{leeftijd}) \times 0,85$ (ml/min) $72 \times \text{serumkreatinine (mg/dl)}$;9. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd (d.w.z. niet chirurgisch steriel of postmenopauzaal) die seksueel actief zijn met een niet gesteriliseerde partner, moeten vanaf het moment van de screening ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken en moeten ermee akkoord gaan om deze voorzorgsmaatregelen gedurende 180 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksproduct te gebruiken. (zie rubriek 3.8 en met name tabel 1).;10. Bewijs van postmenopauzale status of negatieve zwangerschapstest op urine of serum (volgens rubriek 4) voor vrouwelijke premenopauzale patiënten. Vrouwen worden geacht postmenopauzaal te zijn als ze 12 maanden lang geen menstruatie hebben gehad zonder een alternatieve medische oorzaak. De volgende leeftijdsspecifieke vereisten zijn van toepassing:; * Vrouwen < 50 jaar oud worden geacht postmenopauzaal te zijn als ze gedurende ten minste 12 maanden of langer na het stoppen van exogene hormonale behandelingen geen menstruatie hebben gehad en niveaus van luteïniserend hormoon en follikelstimulerend hormoon in het postmenopauzale bereik voor de instelling hebben of chirurgisch zijn gesteriliseerd (bilaterale ovariëctomie of hysterectomie);; * Vrouwen ≥ 50 jaar oud worden geacht postmenopauzaal te zijn als ze

gedurende ten minste 12 maanden of langer na het stoppen van exogene hormonale behandelingen geen menstruatie hebben gehad, als bij hen een door straling veroorzaakte menopauze is opgetreden met de laatste menstruatie > 1 jaar geleden, als bij hen een door chemotherapie veroorzaakte menopauze is opgetreden met de laatste menstruatie > 1 jaar geleden, of als zij chirurgische sterilisatie hebben ondergaan (bilateraal ovariëctomie, bilaterale verwijdering van de eileiders en hysterectomie).;11. Niet gesteriliseerde mannelijke patiënten die seksueel actief zijn met een vrouwelijke partner in de vruchtbare leeftijd, moeten vanaf de screening tot en met 180 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksproduct een mannencondoom met een zaaddodend middel gebruiken. (Zie rubriek 3.8).;Patiënten die in module A zijn ingeschreven, moeten bovendien aan de volgende criteria voldoen;;1. Histologisch of cytologisch bevestigd, lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheel- of niet-urotheelcarcinoom van de urinewegen (waaronder de urineblaas, ureter, urethra en nierbekken).;2. Ziekte die is gevorderd tijdens of na ten minste een eerdere al dan niet op platina gebaseerde chemotherapie, hetzij voor gemetastaseerde ziekte, hetzij voor progressieve ziekte, minder dan 12 maanden na adjuvante of neo-adjuvante chemotherapie.;3. ECOG-performancestatus 0-2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hoofdprotocol:

Patiënten mogen niet aan het onderzoek deelnemen als aan een of meer van de volgende exclusiecriteria wordt voldaan;;1. Betrokkenheid bij de planning en/of uitvoering van het onderzoek (geldt zowel voor personeel van AstraZeneca als voor personeel in het onderzoekscentrum).;2. Eerdere toewijzing van onderzoeksproduct in het huidige onderzoek.;3. Gelijktijdige inschrijving in een ander klinisch onderzoek, of een ander deelonderzoek van dit protocol, tenzij het een observationeel (niet-interventioneel) klinisch onderzoek is of gedurende de opvolgingsperiode van een interventioneel onderzoek.;4. Deelname aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksproduct gedurende de voorgaande 28 dagen of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van wat korter is, voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling.;5. Een gelijktijdige chemotherapie, onderzoeksmiddel, biologische of hormonale behandeling voor kankerbehandeling. Gelijktijdig gebruik van hormonale behandeling voor niet aan kanker gerelateerde aandoeningen (bv. hormoonvervangende behandeling) is toegestaan.;6. Lokale behandeling van geïsoleerde laesies voor palliatieve bedoelingen is toegestaan (bv. lokale chirurgie of bestraling).;7. Het krijgen van een experimentele antikankerbehandeling binnen 28 dagen of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van wat korter is, vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling.;8. Bestralingsbehandeling van meer dan 30 % van het beenmerg of breedveldbestraling binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Opmerking: Lokale behandeling van geïsoleerde laesies, met uitzondering van doellaesies, voor palliatieve bedoelingen is toegestaan.;9. Zware operatie (zoals gedefinieerd door de onderzoeker) binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksproduct. Opmerking: Lokale chirurgie van geïsoleerde laesies voor palliatieve bedoelingen is toegestaan.;10. Voorgeschiedenis van allogene orgaantransplantatie.;11. Ongecontroleerde bijkomende ziekte, waaronder, maar niet

beperkt tot, lopende of actieve infectie, symptomatisch congestief hartfalen, ongecontroleerde hypertensie, instabiele angina pectoris, hartritmestoornissen, interstitiële longziekte, ernstige chronische gastro-intestinale aandoeningen die gepaard gaan met diarree, of psychiatrische aandoeningen/sociale situaties die het naleven van de onderzoeksvereisten zouden beperken, het risico van het optreden van bijwerkingen aanzienlijk zouden verhogen, of het vermogen van de patiënt om schriftelijke toestemming te geven zouden compromitteren.;12. Voorgeschiedenis van een andere maligniteit, met uitzondering van;* Maligniteit die behandeld is met curatieve bedoelingen en zonder bekende actieve ziekte ≥ 5 jaar voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksproduct (durvalumab + tremelimumab) en met een laag potentieel risico van recidief;;* Adequaat behandelde niet-melanomateuze huidkanker of melanoma in situ zonder bewijs van ziekte;;* Adequaat behandelde in situ carcinoom zonder bewijs van ziekte.;13. Voorgeschiedenis van leptomeningiale carcinomatosa.;14. Heeft onbehandelde metastasen in het centraal zenuwstelsel (CZS) en/of meningitis carcinomatosa die hetzij in beeldvorming van de hersenen bij baseline (raadpleeg RECIST voor bijzonderheden over beeldvormingsmodaliteit) tijdens de screeningsperiode, hetzij voorafgaand aan het ondertekenen van de ICF geïdentificeerde zijn. Patiënten bij wie hersenmetastasen zijn behandeld kunnen deelnemen op voorwaarde dat ze radiografische stabiliteit vertonen (gedefinieerd als 2 beelden van de hersenen die beide zijn verkregen na behandeling van de hersenmetastasen. Deze beeldvormingsscan's moeten beide ten minste vier weken na elkaar zijn verkregen en geen bewijs van intracraniale progressie tonen). Bovendien moeten alle neurologische symptomen die zich als gevolg van de hersenmetastasen of door de behandeling ervan ontwikkeld hebben, zijn verdwenen of stabiel zijn hetzij door gebruik van steroïden, hetzij stabiel zijn met een steroïdendosis van ≤ 10 mg/dag prednison of een equivalent hiervan en anti-epileptica gedurende ten minste 14 dagen voorafgaand aan de start van de behandeling. Hersenen metastases zullen niet worden opgenomen als RECIST Target Lesions bij baseline. ;15. Voorgeschiedenis van actieve primaire immunodeficiëntie.;16. Actieve infectie waaronder tuberculose (klinische evaluatie waaronder klinische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek en radiografische bevindingen, en tuberculose-test in overeenstemming met lokale praktijk), hepatitis B (bekend positief hepatitis B virus [HBV] resultaat voor HBV oppervlakteantigeen [HBsAg]), hepatitis C, of humaan immunodeficiëntievirus (positieve HIV 1/2-antilichamen). Patiënten met een eerdere of verdwenen HBV-infectie (geïnfecteerd als de aanwezigheid van het hepatitis B-kernantilichaam [anti-HBc] en afwezigheid van HBsAg) zijn geschikt. Patiënten die positief zijn voor het hepatitis C virus (HCV) antilichaam zijn alleen geschikt als de polymerasekettingreactie negatief is voor HCV RNA.;17. Huidig of eerder gebruik van immunosuppressiva binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van durvalumab of tremelimumab. Op dit criterium gelden de volgende uitzonderingen;;* Intranasale, geïnhaleerde, topische steroïden, of lokale injecties met steroïden (bv. intra-articulaire injectie);;* Systemische corticosteroïden met fysiologische doses niet hoger dan 10 mg/dag prednison of een equivalent hiervan.;18. Actieve of eerder gedocumenteerde immuunziekten of inflammatoire aandoeningen (waaronder inflammatoire darmziekte [bv. colitis of de ziekte van Crohn], diverticulitis [met uitzondering van diverticulose], systemische lupus erythematosus, syndroom van Löfgren, of de ziekte van Wegener [granulomatose met polyangiitis, ziekte van Graves, reumatoïde artritis, hypophysitis, uveitis, enz.]). Op dit criterium gelden de volgende uitzonderingen;;* Patiënten met vitiligo of alopecie;;* Patiënten met hypothyreoïdie (bv. na de ziekte van Hashimoto) die stabiel is met hormoonvervanging;;* Een chronische huidaandoening die niet systemisch behandeld hoeft

te worden;;* Patiënten zonder actieve ziekte in de afgelopen 5 jaar kunnen worden opgenomen, maar alleen na overleg met de onderzoeksarts;;* Patiënten met coeliakie die door alleen dieet onder controle wordt gehouden.;19. Toediening van verzwakt vaccin binnen 30 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksproduct. Opmerking: Patiënten, indien ingeschreven, mogen terwijl ze onderzoeksproduct ontvangen en tot 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksproduct geen levend vaccin krijgen.;20. Bekende allergie of hypersensitiviteit voor onderzoeksgeneesmiddel(en) of verbindingen met een samenstelling die vergelijkbaar is met het/de onderzoeksgeneesmiddel(en), of een van de hulpstoffen van het onderzoeksgeneesmiddel. ;21. Een niet verdwenen toxiciteit van NCI CTCAE graad ≥ 2 van een eerdere antikankerbehandeling met uitzondering van vitiligo, alopecie en laboratoriumwaarden die gedefinieerd zijn in de inclusiecriteria.;Patiënten met en neuropathie van graad ≥ 2 worden per geval beoordeeld na overleg met de onderzoeksarts.;Patiënten met irreversibele toxiciteit waarvan redelijkerwijs niet wordt verwacht dat het door de behandeling met durvalumab of tremelimumab zal verergeren, kunnen alleen na overleg met de onderzoeksarts worden opgenomen.;22. Voor vrouwen: huidige zwangerschap (bevestigd door een positieve zwangerschapstest) of het geven van borstvoeding.;23. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, of mannelijke of vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd die niet bereid zijn om effectieve anticonceptie toe te passen vanaf de screening tot 90 dagen na de laatste dosis van monotherapie met durvalumab of 180 dagen na de laatste dosis van de combinatietherapie met durvalumab + tremelimumab.;24. Eerdere randomisatie of behandeling in een eerder klinisch onderzoek met durvalumab en/of tremelimumab, ongeacht de toegewezen behandelingsgroep.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-01-2018
Aantal proefpersonen:	119
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Durvalumab
Generieke naam:	Durvalumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tremelimumab
Generieke naam:	Tremelimumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	27-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2016-005068-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03084471
CCMO	NL61095.091.17

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-11-2018
Totaal aantal deelnemers:	4