

Een fase 3, gerandomiseerd, open-label, gecontroleerd, multi-centrum, wereldwijd onderzoek van eerstelijns MEDI4736 monotherapie en MEDI4736 in combinatie met tremelimumab versus de standaard chemotherapie in patiënten met een inoperabel stadium IV urotheelkanker.

Gepubliceerd: 08-09-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het bepalen van de effectiviteit van MEDI4736 + tremelimumab combinatietherapie in vergelijking met de standaardbehandeling gemeten als totale overleving bij patiënten met urotheelkanker.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50230

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DANUBE

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

1 - Een fase 3, gerandomiseerd, open-label, gecontroleerd, multi-centrum, wereldwijd ... 5-05-2025

urotheelkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Opdrachtgever/ sponsor Astrazeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immuuntherapie, PDL-1 remmer, tremelimumab, urotheelkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van de effectiviteit van MEDI4736+ tremelimumab combinatie therapie in vergelijking met SoC in termen van totale overleving in patiënten met niet-operabele stadium 4 urotheelkanker.

Het bepalen van de effectiviteit van MEDI4736 monotherapie in vergelijking met SoC in termen van totale overleving in patiënten met niet-operabele stadium 4 PD-L1 negatieve urotheelkanker.

Secundaire uitkomstmaten

Het bepalen van de effectiviteit MEDI4736+ tremelimumab combinatie therapie in vergelijking met SoC in termen van progressie vrije overleving in patiënten met urotheelkanker.

Het bepalen van de effectiviteit MEDI4736 monotherapie in vergelijking met SoC in termen van progressie vrije overleving in patiënten met PD-L1 hoge urotheelkanker.

Het verder bepalen van de effectiviteit MEDI4736+ tremelimumab combinatie therapie in vergelijking met SoC in termen van objectieve respons (ORR).

Het bepalen van ziekte-gerelateerde symptomen en kwaliteit van leven in patiënten met urotheelkanker behandeld met MEDI4736 en MED4736 in combinatie met tremelimumab in vergelijking met SoC en met elkaar door gebruik te maken van de FACTBL vragenlijsten.

Het bepalen van de PK van MED4736 monotherapie en MEDI4736 en tremelimumab combinatie therapie.

Het onderzoeken van de immunogeniciteit van MEDI4736 monotherapie en MEDI4736 en tremelimumab combinatie therapie.

Het bepalen van het effectiviteitsprofiel van MEDI4736 monotherapie in patiënten, die cisplatine-ineligibele zijn.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Urotheelkanker is de meest voorkomende tumorvorm binnen de urologie en staat wereldwijd op de 9e plaats van meest voorkomende vormen van kanker. Jaarlijks worden er 330.000 nieuwe gevallen gevonden met meer dan 130.000 overlijdens. Ondanks de grote mate van response na de eerste lijn chemotherapie (>80%) wordt progressie steeds vaker gezien na het staken van de chemotherapie. Progressie wordt ook steeds vaker gezien in patiënten die aanvankelijk reageerden op chemotherapie.

Ongeveer 40% van de patiënten zijn niet vitaal genoeg voor een standaard

cisplatin chemotherapie behandeling vanwege slechte performance status. Alternatieve chemotherapieën, waaronder bijvoorbeeld carboplatin, kan worden voorgelegd maar is minder effectief dan de behandeling met cisplatin. Tot op heden is er geen behandeling beschikbaar voor patiënten die progressief of refractair zijn na eerste lijn behandeling of in de onderhoudsfase.

In deze studie wordt het nieuwe middel MEDI4736 als monotherapie of in combinatie met tremelimumab vergeleken met de standaard chemotherapie voor de behandeling van urotheelkanker. MEDI4736 is een monoklonaal antilichaam (mAb) welke invloed heeft op de binding van het programmed death ligand 1 (PD-L1) en Tremelimumab is een mAb welke bindt aan het cytotoxische T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) eiwit. Zowel het PD-L1 als CTLA-4 eiwit spelen een rol in de suppressie van het immuunsysteem welke de tumor gebruikt om te ontsnappen aan het immuunsysteem.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van de effectiviteit van MEDI4736 + tremelimumab combinatietherapie in vergelijking met de standaardbehandeling gemeten als totale overleving bij patiënten met urotheelkanker.

Onderzoeksopzet

Een fase 3, gerandomiseerd, open-label, gecontroleerde, multi-centrum, wereldwijde studie

Randomisatie 1:1:1 gestratificeerd naar cisplatin gevoeligheid, PD-L1 expressie en viscerale metastases:

- MEDI4736 monotherapie
- MEDI4736 + Tremelimumab
- standaard platinum gebaseerde chemotherapie

Onderzoeksproduct en/of interventie

MEDI4736 monotherapie: MEDI4736 1.5 g via IV infusie q4w, start op week 0. MEDI4736 + tremelimumab combinatie therapie: MEDI4736 1.5 g via IV infusie q4w, start op week 0. Tremelimumab 75 mg via IV infusie q4w, start op week 0, voor maximaal 4 maanden (4 doseringen). Standaard platinum bevattende chemotherapie

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden tijdens het onderzoek op verschillende dagen onderworpen aan de volgende handelingen:

- Anamnese
- Lichamelijk onderzoek
- Performance status

- Meten vitale functies (bloeddruk, hartslag, gewicht)
- Lengtemeting
- CT/MRI
- ECG
- Afstaan of afname biopsie voor bepaling PDL-1
- Bloed en urine onderzoek
- Vragenlijsten
- zwangerschapstest (indien van toepassing)

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelnemers eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patient is 18 jaar of ouder
2. Schrijftelijke toestemming voor deelname aan de studie.
3. Patienten met histologisch of cytologisch gedocumenteerde inoperabel stadium IV uritheelcarcinoom, die nog niet eerder zijn behandeld met eerste lijns chemotherapie.
4. Minstens 1 leasie (*10 mm in de langste diameter) die nauwkeurig kan worden bepaald met CT/MRI en die geschikt is voor accurate vervolgmetingen volgens de RECIST 1.1 richtlijnen.
5. WHO performance status 0-1
6. Levensverwachting * 12 weken
7. Geschiktheid voor cisplatin chemotherapie
8. Tumor PD-L1 status, moet bekend zijn voor randomisatie
9. Adequate orgaan en beenmerg functie
10. Post-menopausaal of negatieve zwangerschapstest

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Betrokkenheid bij de studie
2. Eerdere toekenning van studiemedicatie in de huidige studie
3. Gelijktijdige deelname aan een andere studie
4. Voorafgaande blootstelling van immuun gemedieerde therapie. Lokale intravesicale chemotherapie of immunotherapie is toegestaan, ten minste voltooid, binnen 28 dagen voorafgaand aan de start van de studie de behandeling.
5. Onopgeloste toxiciteit NCI CTCAE graad *2 van afgelopen antikankertherapie
6. Gelijktijdig gebruik van chemotherapie, onderzoeksmiddel, biologisch of hormonale therapie voor kanker.
7. Bestraling (30% van het beenmerg of wide field bestraling) binnen 28 dagen voor de eerste dosering van het onderzoeksmiddel.
8. Grote operaties binnen 28 dagen voor de eerste dosering.
9. Geschiedenis van allogene orgaantransplantatie met gebruik van immuno suppressive agents.
10. Actieve of voormalig gedocumenteerde auto-immuunziekte of onstekingsaandoening
11. Ongecontroleerde bijkomende ziekten.
12. Andere maligniteit binnen 5 jaar, behalve voor niet-invasieve tumoren. Met uitzondering van de volgende in afwachting van een discussie met AstraZeneca: Patienten met een geschiedenis in prostaatkanker en patienten die adequaat zijn behandeld voor een tumor met een laag potentieel risico voor terugkeer.
13. Geschiedenis van leptomeningeale carcinomatosis
14. Hersenmetastases of compressie van het ruggenmerg

15. QT interval van *470 ms berekend aan de hand van 3 ECGs
16. Geschiedenis van actieve primaire immuundeficiëntie
17. Actieve infectie, inclusief tuberculose, hepatitis B, C en HIV
18. Huidige of voorafgaand gebruik van immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen voor de eerste dosering met studiemedicatie
19. Ontvangst van levend of verzwakt vaccin binnen 30 dagen voor het gebruik van studiemedicatie
20. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, mannen en vrouwen die vruchtbaar zijn en geen anticonceptie willen gebruiken tijdens de studie
21. Bekende allergie of overgevoeligheid voor het onderzoeksmiddel of hulpstof daarvan, of voor elk ander gehumaniseerd monoklonaal antilichaam.
22. Elke medische contra-indicatie voor platina (cisplatine of carboplatine) bevattende chemotherapie.
23. Gewicht van de patient < 30 kg

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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-12-2015
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	30-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	22-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2015-001633-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02516241

Register

CCMO

ID

NL54581.029.15