

Een fase III, gerandomiseerd, open-label, multi-centrum, wereldwijd onderzoek naar de combinatie van Durvalumab en Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in vergelijking met BCG alleen bij patiënten met hoog-risico, BCG naïef, niet-spierinvasieve blaaskanker

Gepubliceerd: 12-07-2018 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505341-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Bepalen van de effectiviteit van durvalumab and BCG (inductie en onderhoud) combinatietherapie in vergelijking met BCG (inductie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50693

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

POTOMAC

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

blaaskanker, niet-spier-invasieve blaaskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: opdrachtgever / sponsor AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Durvalumab, Niet-spieerinvasieve blaaskanker, Standaardbehandeling BCG

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bepalen van de effectiviteit van durvalumab and BCG (inductie en onderhoud) combinatietherapie in vergelijking met BCG (inductie en onderhoud) alleen gemeten als ziekte-vrije overleving.

Secundaire uitkomstmaten

- Bepalen van de effectiviteit van durvalumab + BCG (inductie en onderhoud) combinatietherapie in vergelijking met BCG (inductie en onderhoud) alleen
- Bepalen van de effectiviteit van durvalumab + BCG (inductie) combinatietherapie in vergelijking met BCG (inductie en onderhoud) alleen
- Bepalen van de effectiviteit van durvalumab + BCG (inductie en onderhoud) combinatietherapie in vergelijking met durvalumab + BCG (inductie) alleen
- Bepalen van de effectiviteit van durvalumab + BCG combinatietherapie in vergelijking met BCG (inductie en onderhoud) voor patiënten met CIS voorafgaand deelname aan de studie of tijdens de baseline cystoscopie
- Bepalen van ziekte-gerelateerde symptomen en HRQoL in patiënten met niet-spieerinvasieve blaaskanker behandeld met durvalumab + BCG (inductie en onderhoud) combinatietherapie en durvalumab + BCG (inductie) combinatietherapie

vergeleken met BCG (inductie en onderhoud) alleen en vergeleken met elkaar door gebruik te maken van de EORTC QLQ-C30 vragenlijst en de EORTC QLQ-NMIBC24 vragenlijst

- Direct bepalen van patient-gerapporteerde verdraagbaarheid van de behandeling door gebruik te maken van PRO-CTCAE symptomen

- Bepalen van de PK van durvalumab indien gebruikt in combinatie met BCG behandeling

- Onderzoeken van de immunogeniciteit van durvalumab indien gebruikt in combinatie met BCG behandeling.

- Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van durvalumab + BCG (inductie en onderhoud) combinatietherapie en durvalumab + BCG (inductie) combinatietherapie vergeleken met BCG (inductie en onderhoud) alleen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mortaliteit en morbiditeit door blaaskanker vertegenwoordigt een belangrijk wereldwijd volksgezondheidsprobleem. Intravesicale BCG is de standaard adjuvante behandeling voor niet-spier invasieve blaaskanker patiënten na complete resectie door middel van TURBT. Echter, de kans op terugkeer van de ziekte blijft groot (50%). Ook de episodische wereldwijde tekorten aan BCG zorgen ervoor dat niet iedereen op de juiste manier behandeld kan worden. Dit samen zorgt ervoor dat er een on vervulde medische behoefte is en dat innovatieve behandelingen essentieel zijn voor deze populatie.

In deze studie wordt de effectiviteit (op basis van ziektevrije overleving) van de combinatietherapie durvalumab + BCG (inductie en onderhoud) vergeleken met BCG (inductie en onderhoud) alleen in patiënten met niet-spierinvasieve blaaskanker.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505341-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Bepalen van de effectiviteit van durvalumab and BCG (inductie en onderhoud) combinatietherapie in vergelijking met BCG (inductie en onderhoud) alleen gemeten als ziekte-vrije overleving bij patiënten met hoog-risico niet-spieerinvasie blaaskanker.

Onderzoeksopzet

Een fase III open label onderzoek om de werkzaamheid (op basis van ziekte-vrije overleving) van durvalumab en BCG combinatietherapie te vergelijken met BCG alleen bij patiënten met hoog-risico niet-spieerinvasie blaaskanker.

Randomisatie 1:1:1 gestratificeerd naar higher risk papillary disease en carcinoma in situ

- Durvalumab + BCG (inductie en onderhoud)
- Durvalumab + BCG (inductie)
- BCG (inductie en onderhoud)

Inschatting van belasting en risico

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

- Anamnese (bij screening ook medische voorgeschiedenis)
- Lichamelijk onderzoek
- Vitale functies (bloeddruk, hartslag, temperatuur, ademhalingsfrequentie)
- Meting van gewicht en lengte
- ECG
- Bloed- en urineonderzoek
- Zwangerschapstest indien van toepassing
- WHO performance status
- AE/SAE beoordeling
- Beoordeling van de ziekte (cystoscopie, urine cytologie, CT urografie, pathologische testen)
- vragenlijsten (EORTC QLQ-C30, EORTC-NMIBC24, EQ-5D-5L, PRO-CTCAE)
- Tumorbipt (bij start van de studie en bij recurrence of ziekte progressie)

Durvalumab kan bijwerkingen veroorzaken. De bijwerkingen die bekend zijn, zijn verkregen uit eerder onderzoek.

Mogelijke risico's zijn: enterocolitis, dermatitis, hepatitis/hepatotoxiciteit, endocrinopathie, longontsteking, en neuropathie of neurologische gebeurtenissen. Andere risico's zijn: overgevoeligheid, anafylaxie of ernstige allergische reacties.

In eerdere studies met Durvalumab zijn volgende bijwerkingen het meest waargenomen: vermoeidheid, misselijkheid, diarree, verminderde eetlust, huiduitslag, braken, jeuk, dyspneu, griep, hypothyreoidie, verhoogd ALT en AST, hoesten, spierpijn, buikpijn en duizeligheid

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Pr. Beatrixlaan 582
Den Haag 2595 BM
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Pr. Beatrixlaan 582
Den Haag 2595 BM
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)

1. Patient is 18 jaar of ouder.
 2. Schriftelijke toestemming voor deelname aan de studie.
 3. BCG-naïeve patienten (patienten die nog niet eerder intravesicale BCG hebben ontvangen of patienten die langer dan drie jaar geleden BCG hebben ontvangen komen in aanmerking voor de studie)
 4. Lokale histologische bevestiging (gebaseerd op het pathologierapport) van "high-risk transitional cell carcinoma" van het urotheel van de urineblaas beperkt tot de mucosa of de submucosa. Een hoog-risico tumor wordt als volgt gedefinieerd:
 - T1 tumor
 - Hooggradige/G3 tumor
 - Carcinoma in situ
 - Meerdere en terugkerende en grote (met een diameter van de grootste tumor ≥ 3 cm) tumoren (aan al deze voorwaarden moet worden voldaan)
 5. Complete resectie van alle Ta/T1 papillaire ziekte met een TURBT die het hoog risico NMIBC wegneemt en niet langer dan 4 maanden voor randomisatie heeft plaatsgevonden. Patienten met overgebleven Carcinoma In Situ na TURBT komen in aanmerking voor de studie.
 6. Geen eerdere radiotherapie voor blaaskanker
 7. WHO performance status van 0-1 bij enrollement
 8. Lichaamsgewicht > 30 kg
 9. Levensverwachting van ten minste 12 weken
 10. Geen eerdere blootstelling aan een immuun-gerelateerde behandeling van kanker inclusief, maar niet beperkt tot andere anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1 en anti-geprogrammeerde celdood ligand 2 antilichamen. Patienten die behandeld zijn met anti-kanker vaccines mogen niet deelnemen aan de studie.
 11. Kandidaat voor BCG behandeling
 12. Adequate orgaan en beenmerg functie:
 - Hemoglobine ≥ 9.0 g/dL
 - Absolute aantal neutrofielen $\geq 1.0 \times 10^9/L$
 - Bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/L$
 - Serum bilirubine $\leq 1.5 \times$ de bovenste limiet van de normaalwaarde.
 - Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) $\leq 2.5 \times$ de bovenste limiet van de normaalwaarde.
 - Gemeten kreatinine klaring > 40 mL/min of berekende kreatinine klaring > 40 mL/min volgens Cockcroft-Gault (gebruik makend van het huidige gewicht)
- Mannen
- Kreatinine klaring (mL/min) = $\text{gewicht (kg)} \times (140 - \text{leeftijd}) / 72 \times \text{serum kreatinine (mg/dL)}$
- Vrouwen:
- Kreatinine klaring (mL/min) = $\text{gewicht (kg)} \times (140 - \text{leeftijd}) \times 0.85 / 72 \times \text{serum kreatinine (mg/dL)}$
13. Post-menopausaal of negatieve zwangerschapstest

14. Tijdens screening is een tumor biopt dat formaline gefixeerd en ingebed is in parafine verplicht. Het tumor biopt moet relevant zijn voor het hoog risico NMIBC, wat de reden voor inclusie in de studie is. Bij voorkeur is deze afgenomen tijdens de TURBT waarmee deze tumor is verwijderd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs van spier-invasieve, locally advanced, gemetastaseerde en/of extra-vesicale blaaskanker (T2, T3, T4, en/of stadium IV)
 2. Hoofdzakelijk variante histologie zoals micropapillaire, plasmocytoïde, geneste, sarcomatoïde, microcystische, squameuze en adenovarianten van urotheelcarcinoom die meer dan 50% tumorweefsel of andere dan urotheeltumoren vertegenwoordigen vastgesteld door pathologie
 3. Bewijs van lymfovasculaire invasie van de blaastumor
 4. wanneer onmiddellijke cystectomie is geïndiceerd.
 5. Bekende of gedocumenteerde absolute en/of relatieve contraïndicatie van adjuvante intravesicale BCG behandeling
 6. gelijktijdige extravesicale (d.w.z. plasbuis, urineleider, of nierbekken), niet-spier invasieve transitional cell carcinoma van het urotheel
 7. Betrokkenheid bij de studie.
 8. Eerdere toekenning van het onderzoeksproduct binnen de huidige studie
 9. Gelijktijdige deelname aan een andere studie.
 10. Deelname aan een andere studie met een onderzoeksproduct binnen de laatste 28 dagen of 5 halfwaardetijden van het betreffende onderzoeksproduct, welke van beide het langst is, voor het beginnen met de studie
 11. Gelijktijdige chemotherapie, onderzoeksproduct of hormonale therapie voor de behandeling van kanker. Chemotherapie voor eerdere gevallen van NMIBC is aanvaardbaar.
- Patiënten die direct na TURBT een enkele instillatie van Mitomycin C of een gelijkwaardig middel tegen chemotherapie hebben gekregen, kunnen in het onderzoek worden opgenomen.
12. Eerdere of gelijktijdige behandeling met potente systemische immunostimulerende middelen (d.w.z. systemisch gebruik van interleukinen, interferonen, glatirameer of soortgelijke middelen).
 13. Grote operatie binnen 28 dagen voor randomisatie
 14. Bekend met allogene orgaan transplantatie.
 15. Active of eerder gedocumenteerde autoimmuunziektes of onstekingsaandoeningen, diverticulitis, systemische lupus erythematosus, sarcoidose of ziekte van Wegener.
 16. Ongecontroleerde bijkomende ziekten
 17. Bekend met andere primaire maligniteiten.
 18. Bekend met actieve primaire immunodeficientie
 19. Opzettelijk weggelaten.
 20. Actieve infectie inclusief TB, hepatitis B, hepatitis C of HIV.

21. Huidig of voorafgaand gebruik van immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen voor de eerste dosering van durvalumab.
22. Ontvangst van levend verzwakt vaccin binnen 90 dagen (ongeveer 5 halfwaardetijden) voor het gebruik van studiemedicatie
23. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, mannen en vrouwen die vruchtbaar zijn en geen anticonceptie willen gebruiken vanaf de screening tot 90 dagen na de laatste toediening van durvalumab.
24. Bekende allergie of overgevoeligheid voor het onderzoeksmiddel of hulpstof daarvan.
25. Eerdere randomisatie of behandeling in een eerdere durvalumab studie ongeacht de toewijzing van de behandelingsgroep.
26. Tekenen of symptomen van een gelocaliseerde blaasontsteking of urineweginfectie binnen twee weken voor de eerste toediening van de studiemedicatie.
27. Behandeling met therapeutische orale of IV antibiotica binnen 1 week voor de eerste behandeling met BCG.
28. Inschatting van de hoofdonderzoeker dat patient niet geschikt is om deel te nemen aan een studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-05-2019
Aantal proefpersonen:	11
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Medac
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t.
Generieke naam:	Durvalumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	OncoTice

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum: 17-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 04-01-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 24-04-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 05-05-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 22-12-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 12-01-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 31-01-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-04-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-11-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-12-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

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
CTIS	CTIS2023-505341-23-00
EudraCT	EUCTR2017-002979-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03528694
CCMO	NL65884.018.18