

EEN FASE III - GERANDOMISEERDE, OPEN-LABEL STUDIE IN MEERDERE CENTRA MET ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1-ANTILICHAAM) PLUS BEVACIZUMAB VERSUS ACTIEVE OPVOLGING ALS ADJUVANTE BEHANDELING BIJ PATIËNTEN MET HEPATOCELLULAIR CARCINOOM MET HOOG RISICO OP RECIDIEF NA CHIRURGISCHE RESECTIE OF ABLATIE

Gepubliceerd: 08-01-2020 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504303-86-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Deze studie zal de werkzaamheid en veiligheid van adjuvante therapie met atezolizumab evalueren plus bevacizumab vergeleken met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54966

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

WO41535 IMbrave050

Aandoening

- Overige aandoening

1 - EEN FASE III - GERANDOMISEERDE, OPEN-LABEL STUDIE IN MEERDERE CENTRA MET ATEZOLI ...
26-06-2025

Synoniemen aandoening

hepatocellular carcinoom; lever kanker

Aandoening

carcinoma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland NL

Overige ondersteuning: F. Hoffman-La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1-ANTILICHAAM), BEVACIZUMAB, HEPATOCELLULAIR CARCINOOM

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Hoofddoel:

Om de werkzaamheid van atezolizumab plus bevacizumab te evalueren in vergelijking met actieve surveillance op basis van recidiefvrije overleving (RFS).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

1. Om de werkzaamheid van atezolizumab plus bevacizumab te evalueren in vergelijking met actieve surveillance op basis van totale overleving (OS), RFS na randomisatie zoals bepaald door de onderzoeker en door een Independent Review Facility (IRF), time to recurrence (TTR), OS tarief op 24 maanden en 36 maanden, tijd tot extrahepatische verspreiding of macrovasculaire invasie na randomisatie

2. Om de veiligheid van atezolizumab plus bevacizumab te evalueren in vergelijking met actieve surveillance
3. Om het PK-profiel van atezolizumab te karakteriseren wanneer gegeven in combinatie met bevacizumab
4. Om de immuunrespons op atezolizumab te evalueren

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Leverkanker is de vijfde meest voorkomende kanker, en goed voor 7% van alle vormen van kanker, en de de op een na meest voorkomende oorzaak van kankergerelateerde sterfte wereldwijd, met 854.000 nieuwe gevallen en 810.000 doden per jaar. Hepatocellulair carcinoom (HCC) vertegenwoordigt ongeveer 90% van primaire leverkankers en vertegenwoordigt dus een significante wereldwijde volksgezondheidsprobleem. Op basis van jaarlijkse projecties, de Wereldgezondheidsorganisatie schat dat meer dan 1 miljoen mensen zullen overlijden aan leverkanker in 2030 (Villanueva 2019).

De meeste HCC's komen voor bij patiënten met onderliggende leverziekte, meestal als gevolg van hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV) infectie of alcoholmisbruik. HBV infectie is goed voor de meeste HCC-gevallen wereldwijd; in het westerse landen en Japan, HCV is de belangrijkste oorzaak van HCC (Villanueva 2019). Universele HBV vaccinatie en brede implementatie van direct werkende antivirale middelen tegen HCV zullen waarschijnlijk het etiologische landschap van HCC veranderen. De incidentie van niet-alcoholische leververvetting (NAFLD), een risicofactor voor HCC, neemt wereldwijd toe en NAFLD wordt binnenkort een belangrijke oorzaak van leverkanker in westerse landen (Villanueva 2019).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504303-86-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Deze studie zal de werkzaamheid en veiligheid van adjuvante therapie met atezolizumab evalueren plus bevacizumab vergeleken met actieve surveillance bij patiënten met volledig geresecteerde of geablateerde HCC met een hoog risico op terugkeer van de ziekte.

Patiënten die gerandomiseerd zijn naar de actieve bewakingsarm kunnen terugkeren tijdens de actieve bewaking periode of tijdens de follow-up periode op behandeling met atezolizumab plus bevacizumab (zie paragraaf 3.1.1 in het protocol). Specifieke doelstellingen en bijbehorende eindpunten voor de studie worden beschreven in het protocol.

Onderzoeksopzet

In aanmerking komende patiënten worden binnen 4 - 12 weken na chirurgische resectie of ablatie gerandomiseerd (alleen RFA of MVA) in een verhouding van 1: 1 tot een van de volgende twee armen:

* Arm A (experimentele arm): atezolizumab 1200 mg en bevacizumab 15 mg / kg, beide toegediend via IV-infusie op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen

* Arm B (controle arm): actieve bewaking

Inschatting van belasting en risico

Er zullen maatregelen worden genomen om de veiligheid van de patiënten die aan dit onderzoek deelnemen te waarborgen, inclusief het gebruik van strenge in- en uitsluitingscriteria en nauwlettend toezicht op patiënten tijdens de studie.

Toediening van atezolizumab en bevacizumab zal zijn uitgevoerd in een bewaakte omgeving waarin direct toegang is tot opgeleid personeel en voldoende apparatuur en medicijnen om mogelijk ernstige reacties te beheersen.

Richtlijnen voor het beheer van patiënten met verwachte bijwerkingen, waaronder criteria voor onderbreking of stopzetting van de behandeling worden gegeven in bijlage 11 en bijlage 12. van het protocol. Raadpleeg paragraaf 5.2*5.6 van het protocol voor details over veiligheidsrapportage (bijv. Ongunstig evenementen, zwangerschappen) voor deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland NL

Beneluxlaan 2a Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland NL

Beneluxlaan 2a 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)

- Voor de 1e, 2e, 5e en 10e patiënten op elke locatie: medische monitor goedkeuring voorafgaand aan randomisatie om de naleving van de sleutel te controleren
 - criteria
 - Leeftijd >= 18 jaar
 - Deelnemers met een eerste HCC-diagnose die of een curatieve resectie of ablatie binnen 4-12 weken na randomisatie hebben ondergaan (niet van toepassing voor crossover)
 - Gedocumenteerde diagnose van HCC die volledig is verwijderd of weggenomen. (niet van toepassing voor crossover)
 - Afwezigheid van grote macrovasculaire (grove vasculaire) invasie en van de poortader (Vp3 of Vp4) of een graad van macrovasculaire invasie in de leverader of inferieure vena cava (niet van toepassing voor crossover)
- Opmerking: Patiënten die resectie ondergaan met kleine vasculaire invasie van de poortader (Vp1 of Vp2), zoals gedetecteerd door beeldvorming of pathologisch onderzoek zijn toegestaan
- Afwezigheid van extrahepatische verspreiding zoals bevestigd door CT- of MRI-scan van de borstbuik, het bekken en het hoofd voorafgaand aan en na de curatieve procedure

5 - EEN FASE III - GERANDOMISEERDE, OPEN-LABEL STUDIE IN MEERDERE CENTRA MET ATEZOLI ...

26-06-2025

- Volledig herstel van chirurgische resectie of ablatie binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie
 - Hoog risico op HCC-recidief na resectie of ablatie
 - Voor patiënten die postoperatief transarterieel zijn ontvangen chemo-embolisatie: volledig herstel van de procedure binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie
 - Voor patiënten met geresecteerde HCC, beschikbaarheid van een vertegenwoordiger basislijn tumorweefselmonster
 - Negatieve HIV-test bij screening
 - Gedocumenteerde virologische status van hepatitis, zoals bevestigd door screening hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV) -tests
 - Voor patiënten met actieve HBV: HBV-DNA <500 IE / ml gedurende screening, start van anti-HBV-behandeling ten minste 14 dagen vóór randomisatie en bereidheid om de anti-HBV-behandeling voort te zetten tijdens de studie
 - Voor patiënten die zijn ingeschreven in de uitgebreide China-inschrijvingsfase: huidig inwoner van China en van Chinese afkomst
 - Uitvoering van een oesofagogastroduodenoscopie ofwel eerder resectie of ablatie als onderdeel van pre-procedure work-up of tijdens screening en beoordeling en behandeling van varices van alle groottes per lokaal zorgstandaard voorafgaand aan randomisatie
 - Prestatiestatus van de Eastern Cooperative Oncology Group van 0 of 1
 - Child-Pugh klasse A-status
 - Adequate hematologische en eindorgelfunctie
 - Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: akkoord om zich te onthouden of gebruik voorbehoedsmiddelen en geen eicellen te doneren gedurende 5 maanden na de laatste dosis van atezolizumab en gedurende 6 maanden na de laatste dosis bevacizumab
 - Voor mannen: akkoord om zich te onthouden of een condoom te gebruiken, en overeenkomst om af te zien van het doneren van sperma voor tijdens de behandeling periode en gedurende 6 maanden na de laatste dosis bevacizumab om te vermijden blootleggen van het embryo
- Aanvullende inclusiecriteria voor crossover voor patiënten in arm B
- Documentatie van eenduidige herhaling zoals gedefinieerd door European Vereniging voor de Studie van de Lever Klinische Praktijkrichtlijnen of RECIST v1.1-criteria die worden bevestigd door de IRF
 - Voor Arm B-patiënten die chirurgische resectie of ablatie ondergaan voor eerste recidief: volledig herstel van chirurgische resectie of ablatie binnen 4 weken voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1
 - Beschikbaarheid van een op dat moment verkregen representatief tumormonster van herhaling voor verkennend biomarkeronderzoek
 - Na herhaling worden beoordelingen uitgevoerd door de onderzoeker en

IRF, goedkeuring voor crossover moet worden verkregen van de medische monitor

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekende fibrolamellaire HCC, sarcomatoïde HCC of gemengd cholangiocarcinoom en HCC
- Terugkerende HCC voorafgaand aan randomisatie (niet van toepassing bij crossover)
- Bewijs van resterende, terugkerende of gemetastaseerde ziekte bij randomisatie
- Klinisch significante ascites
- Geschiedenis van hepatische encefalopathie
- Voorafgaande bloeding door onbehandeld of onvolledig behandeld slokdarm- en / of maagvarices binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie
- Actief of voorgeschiedenis van auto-immuunziekte of immuundeficiëntie
- Geschiedenis van idiopathische longfibrose, het organiseren van longontsteking, door medicijnen geïnduceerd pneumonitis of idiopathische pneumonitis of aanwijzingen voor actieve pneumonitis op screening CT-scan van de borst
- Significante hart- en vaatziekten (zoals New York Heart Associatie Klasse II of hoger hartziekte, hartinfarct, of cerebrovasculair accident) binnen 3 maanden voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1, onstabiele aritmie of onstabiele angina
- Geschiedenis van andere kwaadaardigheid dan HCC binnen 5 jaar voorafgaand aan screening, met uitzondering van maligniteiten met een verwaarloosbaar risico van metastase of overlijden, zoals adequaat behandeld carcinoom in situ van de baarmoederhals, niet-melanoom huidcarcinoom, gelokaliseerde prostaatkanker, ductaal carcinoom in situ, of stadium I baarmoederkanker
- Actieve tuberculose
- Ernstige infectie binnen 4 weken voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1, inclusief, maar niet beperkt tot ziekenhuisopname voor complicaties van infectie, bacteriëmie of ernstige longontsteking, of een actieve infectie die volgens de onderzoeker van invloed kan zijn op de veiligheid van de patiënt.
- Behandeling met therapeutische orale of IV-antibiotica binnen 2 weken voorafgaand tot dag 1 van cyclus 1
- Voorafgaande allogene stamcel- of solide orgaantransplantatie
- Op de wachtlijst voor levertransplantatie
- Elke andere ziekte, metabole disfunctie, lichamelijk onderzoek bevinding, of klinische laboratorium bevinding die het gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel, kan de interpretatie van de resultaten beïnvloeden, of

kan

de patiënt een hoog risico op behandelingscomplicaties geven

- Zwanger of borstvoeding, of van plan zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 5 maanden na de laatste dosis atezolizumab of binnen 6 maanden na de laatste dosis bevacizumab
- Co-infectie met HBV en HCV
- co-infectie met HBV en hepatitis D virus infectie.
- Klinisch significante, ongecontroleerde of symptomatische hypercalciëmie
- Geschiedenis van ernstige allergische anafylactische reacties op chimerisch of gehumaniseerde antilichamen of fusie-eiwitten
- Bekende overgevoeligheid voor eierstokcelproducten van Chinese hamsters of voor elk onderdeel van de formuleringen van atezolizumab of bevacizumab
- Elke behandeling voor HCC voorafgaand aan resectie of ablatie, inclusief systemische therapie en locoregionale therapie zoals TACE
- Behandeling met een levend, verzwakt vaccin binnen 4 weken voorafgaand aan de dag 1 van cyclus 1, of anticipatie op behoefte aan een dergelijk vaccin gedurende behandeling met atezolizumab of binnen 5 maanden na de laatste dosis van atezolizumab
- Behandeling met onderzoekstherapie binnen 4 weken voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1
- Voorafgaande behandeling met CD137-agonisten of immuun checkpoint-blokkade therapieën, waaronder anti-CTLA-4, anti-PD-1 en anti-PD-L1 therapeutisch antilichamen
- Behandeling met systemische immuunstimulerende middelen binnen 4 weken of 5 eliminatiehalfwaardetijd van geneesmiddelen voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1
- Behandeling met systemische immunosuppressieve medicatie binnen 2 weken voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1, of anticipatie op behoefte aan immunosuppressieve medicatie tijdens studiebehandeling
- Onvoldoende gecontroleerde arteriële hypertensie, op basis van een gemiddelde van ten minste drie bloeddrukmetingen tijdens twee of meer sessies
- Geschiedenis van hypertensieve crisis of hypertensieve encefalopathie
- Significante vaatziekte binnen 6 maanden voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1
- Geschiedenis van hemoptyse binnen 1 maand voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1
- Bewijs van bloedende diathese of significante coagulopathie
- Huidig **of recent gebruik van aspirine of huidige of recente behandeling met dipyramidol, ticlopidine, clopidogrel en cilostazol
- Huidig **of recent gebruik van orale of parenterale antistollingsmiddelen met een volledige dosis of trombolytische middelen voor therapeutische doeleinden
- Core biopsie of andere kleine chirurgische ingreep, exclusief plaatsing van een vasculair toegangsapparaat, binnen 3 dagen voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1

8 - EEN FASE III - GERANDOMISEERDE, OPEN-LABEL STUDIE IN MEERDERE CENTRA MET ATEZOLI ...

26-06-2025

- Geschiedenis van GI fistels, GI-perforatie of intra-abdominaal abces binnen 6 maanden voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1
- Bewijs van vrije buiklucht die niet wordt verklaard door paracentese of recente chirurgische ingreep
- Ernstige, niet-genezende of onthoofde wond, actieve zweer of onbehandeld bot fractuur
- Grote chirurgische ingreep binnen 4 weken vóór dag 1 van cyclus 1 of anticipatie op behoefte aan een grote chirurgische ingreep tijdens het onderzoek
- Geschiedenis van klinisch significante intra-abdominaal ontstekingsproces binnen 6 maanden vóór dag 1 van cyclus 1, inclusief, maar niet beperkt tot, maagzweer ziekte, diverticulitis of colitis
- Chronische dagelijkse behandeling met een niet-steroïde ontstekingsremmer

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-08-2021
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Avastin
Generieke naam:	Bevacizumab

Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tecentriq
Generieke naam:	Atezolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	02-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	CTIS2023-504303-86-00
EudraCT	EUCTR2019-002491-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04102098

Register

CCMO

ID

NL72323.056.19