

[muskelinvasives Harnblasenkarzinom](#)[Blasenkrebs](#)

Eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antikörper-Eiweiße, die Teil der natürlichen Abwehr des Körpers gegen Infektionen oder andere Fremdstoffe sind) im Vergleich zu Placebo (Ein Arzneimittel, das keine Wirkstoffe enthält, aber dem Prüfpräparat gleicht). Dies bedeutet, dass es keine arzneimittelbezogene Wirkung auf den Körper hat als zusätzliche Therapie (nach Operation verabreichte Therapie) bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs mit hohem Risiko, die nach chirurgischer Entfernung der Blase ctDNApositiv sind

A Study of Atezolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Muscle-Invasive Bladder Cancer Who Are ctDNA Positive Following Cystectomy

Trial Status
Aktiv, keine Rekrutierung

Trial Runs In
24 Countries

Trial Identifier
NCT04660344 2020-004418-36
2022-502705-15-00 BO42843

Die Informationen stammen direkt von Websites öffentlicher Register wie ClinicalTrials.gov, EuClinicalTrials.eu, ISRCTN.com usw. und wurden nicht modifiziert.

Official Title:

A Phase III, Double-blind, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PDL1 Antibody) Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Patients With High-risk Muscle-invasive Bladder Cancer Who Are ctDNA Positive Following Cystectomy

Trial Summary:

This is a global Phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind study designed to evaluate the efficacy and safety of adjuvant treatment with atezolizumab compared with placebo in participants with MIBC who are circulating tumour deoxyribonucleic acid (ctDNA) positive and are at high risk for recurrence following cystectomy.

Hoffmann-La Roche
Sponsor

Phase 3
Phase

NCT04660344 2020-004418-36 2022-502705-15-00 BO42843
Trial Identifiers

Eligibility Criteria:

Gender All	Age #18 Years	Healthy Volunteers No
----------------------	-------------------------	---------------------------------

1. Warum ist diese Studie erforderlich?

In dieser Studie werden ein Arzneimittel namens Atezolizumab und ein Prüfprodukt namens Signatera getestet. Dabei handelt es sich um einen Test auf zirkulierende Tumor-DNA (circulating tumor DNA, ctDNA). Das Arzneimittel wird als Therapie nach einer Operation bei Patienten mit einer bestimmten Art von Blasenkrebs untersucht (dem sogenannten muskelinvasiven Blasenkrebs [muscle-invasive bladder cancer, MIBC]), die nach der operativen Entfernung der Blase ctDNA im Blut haben. Zirkulierende Tumor-DNA ist ein DNA-Molekül, das genetische Informationen enthält, die den Tumor identifizieren. Der Nachweis von ctDNA im Blut nach der Operation könnte bedeuten, dass ein erhöhtes Risiko besteht, dass der Krebs erneut auftritt. Ziel dieser Studie ist es, die Wirkung von Atezolizumab mit der eines Placebos (eines Präparats, das wie das Arzneimittel aussieht, aber keinen Wirkstoff enthält) bei Patienten mit MIBC zu vergleichen, die sich einer Operation zur Entfernung der Blase unterzogen haben und bei denen der ctDNA-Test ctDNA im Blut bestätigt hat.

2. Wer kann an der Studie teilnehmen?

Personen ab 18 Jahren mit Hochrisiko-MIBC können an der Studie teilnehmen, wenn sie innerhalb der letzten 6 Monate mit einer Operation zur Entfernung der Blase und des Krebses erfolgreich behandelt wurden. Personen können möglicherweise nicht an dieser Studie teilnehmen, wenn sie sich nicht vollständig von der Operation erholt haben oder wenn sie in der Vergangenheit oder innerhalb eines bestimmten Zeitraums bestimmte Behandlungen erhalten haben.

3. Wie läuft diese Studie ab?

Die Patienten werden daraufhin untersucht, ob sie an der Studie teilnehmen können. Der Zeitraum für die Voruntersuchung dauert etwa 6 Wochen und wird als „Voruntersuchungsphase“ bezeichnet. Während dieser Phase wird eine Tumorable auf das Protein PD-L1 untersucht. Darüber hinaus analysieren wir die DNA des Tumors mithilfe einer Technik namens Exomsequenzierung (whole exome sequencing, WES), bei der DNA-Abschnitte, sogenannte Gene, identifiziert werden.

Wenn sowohl der PD-L1- als auch WES-Test erfolgreich ist, können die Teilnehmer in die Überwachungsphase der Studie wechseln. Während der Überwachungsphase werden die Teilnehmer zunächst durch regelmäßige Blutuntersuchungen alle 6 Wochen für bis zu 6 Monaten (bzw. bis zu 9 Monaten nach dem Datum des operativen Eingriffs) überwacht. Danach werden die Blutuntersuchungen und Scans bis zu 1 Jahr lang alle 3

Monate fortgesetzt. Wenn die Blutuntersuchungen Fragmente von genetischem Material des Tumors im Blut (ctDNA) zeigen und die Scans keinen Nachweis dafür liefern, dass der Blasenkrebs wieder aufgetreten ist, werden die Teilnehmer zur Teilnahme an der Behandlungsphase der klinischen Studie eingeladen. Wenn nach der Operation ctDNA im Blut nachgewiesen wird, besteht eventuell ein höheres Risiko, dass der Krebs wieder auftritt.

Wenn am Ende der Überwachungsphase keine ctDNA im Blut gefunden wird, wird den Teilnehmern angeboten, in die 4 Jahre dauernde Nachbeobachtung zu wechseln. Während dieser Zeit werden in den ersten 2 Jahren 4 Scans durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Krebs wieder auftritt. Während der letzten 2 Jahre werden die Teilnehmer dann 4-mal kontaktiert.

Teilnehmer, die positiv auf ctDNA getestet wurden, kommen möglicherweise für die Teilnahme an der Behandlungsphase infrage.

Alle Personen, die für eine Behandlung infrage kommen, werden nach dem Zufallsprinzip in 2 Gruppen aufgeteilt (wie beim Werfen einer Münze) und erhalten entweder:

- Atezolizumab, verabreicht als Infusion in die Vene alle 28 Tage für bis zu 12 Behandlungszyklen (1 Jahr)
- ODER Placebo (wirkstofffreies Arzneimittel), verabreicht als Infusion in die Vene alle 28 Tage für bis zu 12 Behandlungszyklen (1 Jahr)

Die Wahrscheinlichkeit, der Atezolizumab-Gruppe zugewiesen zu werden, liegt bei 2 von 3, und die Wahrscheinlichkeit, in die Placebo-Gruppe aufgenommen zu werden, bei 1 von 3.

Dies ist eine „placebokontrollierte“ klinische Studie, d. h. eine der Gruppen erhält ein Arzneimittel ohne Wirkstoffe (auch "Placebo" genannt). Ein Placebo wird verwendet, um nachzuweisen, dass alle Wirkungen (gute oder schlechte) das Ergebnis der aktiven zu untersuchenden Behandlung sind und dass der Arzt oder die Teilnehmer die Ergebnisse der klinischen Studie nicht beeinflussen können.

Dies ist außerdem eine doppelblinde Studie. Das bedeutet, dass weder die Studienteilnehmer noch das durchführende Team wissen, welche Behandlung verabreicht wird, bis die Studie beendet ist. Dies wird gemacht, um sicherzustellen, dass die Behandlungsergebnisse nicht davon beeinflusst werden, was die Patienten von der erhaltenen Behandlung erwarteten. Der Prüfarzt kann jedoch herausfinden, zu welcher Gruppe der Teilnehmer gehört sollte die Sicherheit des Teilnehmers gefährdet sein.

Während der Behandlungsphase werden alle 9 Wochen Scans und Blutuntersuchungen durchgeführt, um zu sehen, wie die Teilnehmer auf die Behandlung ansprechen. Außerdem werden andere regelmäßige Untersuchungen auf potenzielle Nebenwirkungen, die bei ihnen auftreten könnten, durchgeführt. Nach Abschluss der Behandlung finden

weitere planmäßige Untersuchungen für die Teilnehmer statt. Dabei werden sie im ersten Jahr alle 9 Wochen, im zweiten Jahr alle 3 Monate und in den folgenden 2 Jahren alle 6 Monate auf Anzeichen von Krebs untersucht. Ein abschließender Besuchstermin findet dann fast 1 Jahr später statt. Die Gesamtdauer der Studienteilnahme beträgt etwa 7 Jahre. Die Teilnehmer haben das Recht, die Studienbehandlung abzubrechen und die Studie jederzeit zu verlassen, wenn sie das möchten.

4. Was sind die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie, die bestimmt werden sollen?

Der wichtigste in der Studie ermittelte Endpunkt zur Beurteilung, ob das Arzneimittel gewirkt hat, ist die Dauer vom Zeitpunkt der Behandlungszuweisung (Randomisierung zur Behandlung), bis der Arzt das Wiederauftreten der Krebserkrankung feststellt. Weitere wichtige Endpunkte, die in der Studie ermittelt werden, umfassen:

- Wie lange können Patienten mit dieser speziellen Krebsart leben?
- Wie lange dauert es, bis der Krebs in andere Körperteile gestreut hat oder der Patient verstirbt?
- Wie wirkt sich die Behandlung auf die tägliche Funktionsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten aus?
- Bei wie vielen Patienten kommt es während der Behandlung zu einer Verringerung der ctDNA?

5. Gibt es Risiken oder einen Nutzen durch die Teilnahme an dieser Studie?

Die Teilnahme an der Studie kann dazu führen, dass es den Teilnehmern besser geht. Das muss aber nicht der Fall sein. Die in der Studie gesammelten Daten können jedoch in Zukunft anderen Menschen mit ähnlichen Krankheiten helfen.

Es ist zum Zeitpunkt der Studie möglicherweise nicht vollständig bekannt, wie sicher und gut die Studienbehandlung wirkt. Die Studie birgt einige Risiken für die Teilnehmer. Diese Risiken sind in der Regel jedoch nicht größer als diejenigen im Zusammenhang mit der routinemäßigen medizinischen Versorgung oder dem natürlichen Fortschreiten der Erkrankung. Personen, die an einer Teilnahme interessiert sind, werden über die Risiken und den Nutzen sowie über alle zusätzlichen Verfahren oder Tests informiert, die möglicherweise bei ihnen durchgeführt werden. Alle Einzelheiten der Studie sind in einer Patienteninformation und Einwilligungserklärung beschrieben. Dazu gehören Informationen über mögliche Wirkungen sowie andere Behandlungsmöglichkeiten.

Risiken im Zusammenhang mit der Studie

Bei den Teilnehmern können unerwünschte Wirkungen durch Atezolizumab und Signatera (ctDNA-Test), die in dieser Studie verwendet werden, auftreten. Diese unerwünschten Wirkungen können leicht bis schwerwiegend oder sogar lebensbedrohlich sein und von Person zu Person variieren. Während der Studie werden die Teilnehmer regelmäßig untersucht, um zu überprüfen, ob unerwünschte Wirkungen auftreten.

Atezolizumab

Die Teilnehmer werden über die bekannten unerwünschten Wirkungen von Atezolizumab sowie über mögliche unerwünschte Wirkungen informiert, die sich aus Human- und Laborstudien oder Kenntnissen über ähnliche Medikamente ergeben. Bekannte unerwünschte Ereignisse sind Gelenkschmerzen, Energielosigkeit, Rückenschmerzen, Husten, verminderter Appetit, häufiger wässriger Stuhlgang, Kurzatmigkeit, Müdigkeit oder Schwächegefühl, Fieber, Kopfschmerzen, Muskel- und Knochenschmerzen. Das Prüfpräparat/die Prüfpräparate kann/können ein ungeborenes Kind schädigen. Frauen und Männer müssen Maßnahmen ergreifen, um zu verhindern, dass ein ungeborenes Kind der Studienbehandlung ausgesetzt ist.

Signatera (ctDNA-Test)

Die Teilnehmer werden über die bekannten unerwünschten Wirkungen des Signatera-Tests sowie über relevant mögliche unerwünschte Wirkungen informiert, die sich aus Human- und Laborstudien oder Kenntnissen über ähnliche Produkte ergeben. Der Signatera-Test wird verwendet, um das Blut der Patienten auf zirkulierende Tumor-DNA zu überprüfen. Die Teilnehmer werden über die bekannten unerwünschten Wirkungen des Signatera-Tests sowie über relevante mögliche unerwünschte Wirkungen informiert, die sich aus Human- und Laborstudien oder Kenntnissen ähnlicher Verfahren ergeben.

Inclusion Criteria:

Inclusion Criteria for the Surveillance Phase:

- Histologically confirmed MIUC (also termed transitional cell carcinoma [TCC]) of the bladder
- Tumor, nodes, and metastases (TNM) classification (based on American Joint Committee on Cancer [AJCC] Cancer Staging Manual, 8th Edition; Amin et al. 2016) at pathological examination of surgical resection specimen as follows: For participants treated with prior neoadjuvant chemotherapy (NAC): tumor stage of ypT2-4a or ypN+ and M0. For participants who have not received prior NAC: tumor stage of pT2-4a or pN+ and M0
- Surgical resection of MIUC of the bladder
- Participants who have not received prior platinum-based NAC must be ineligible for cisplatin-based adjuvant chemotherapy, have refused it, or will not receive it based on physician's decision
- ctDNA assay developed based on tumor tissue specimen and matched normal DNA from blood
- Tumor programmed death ligand (PD-L1) expression per immunohistochemistry (IHC) that is evaluable by central testing of a representative tumor tissue specimen
- Absence of residual disease and absence of metastasis, as confirmed by a negative baseline computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) scan of the pelvis, abdomen, and chest no more than 4 weeks prior to enrollment
- Full recovery from cystectomy and enrollment within 24 weeks following cystectomy. Minimum of 6 weeks must have elapsed from surgery

Additional Inclusion Criteria for the Treatment Phase:

ForPatients

by Roche

- Blood for plasma ctDNA sample evaluated to be ctDNA positive, defined as the presence of two or more mutations out of the 16 mutations identified based on participant' whole exome sequencing (WES) evaluable (ctDNA assay designability) report
- Absence of residual disease and absence of metastasis, as confirmed by a negative baseline CT or MRI scan of the pelvis, abdomen, and chest no more than 28 days prior to randomization, as assessed by the investigator and Independent Review Facility
- Eastern cooperative oncology group (ECOG) performance status of # 2
- Life expectancy #12 weeks
- Adequate hematologic and end-organ function
- For women of childbearing potential: agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use contraception and agreement to refrain from donating eggs

General Medical Exclusion Criteria for the Surveillance Phase:

- Known PD-L1 IHC result for adjuvant therapy. The decision for the adjuvant therapy should not be based on the PD-L1 IHC result
- Pregnancy or breastfeeding
- Positive test for human immunodeficiency virus (HIV), with the following exception: Participants with a positive HIV test at screening are eligible provided they are stable on antiretroviral therapy, have a cluster of differentiation 4 (CD4) count # 200 per microliter (μL), and have an undetectable viral load
- Participants with active hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV). Participants with past HBV infection or resolved HBV infection are eligible. A negative HBV deoxyribonucleic acid (DNA) test must be obtained in these participants prior to enrollment. Participants positive for HCV antibody are eligible only if polymerase chain reaction (PCR) is negative for HCV RNA
- Active tuberculosis (TB) confirmed by a test performed within 3 months prior to treatment initiation
- History of severe allergic, anaphylactic, or other hypersensitivity reactions to chimeric or humanized antibodies or fusion proteins
- Known hypersensitivity to biopharmaceuticals produced in Chinese hamster ovary cells or any component of the atezolizumab formulation
- History of autoimmune disease. Participants with a history of autoimmune-related hypothyroidism on a stable dose of thyroid replacement hormone may be eligible for this study. Participants with controlled type I diabetes mellitus (T1DM) on a stable dose of insulin regimen may be eligible for this study
- History of idiopathic pulmonary fibrosis, organizing pneumonia, drug-induced pneumonitis, idiopathic pneumonitis, or evidence of active pneumonitis on screening chest CT scan. History of radiation pneumonitis in the radiation field (fibrosis) is permitted
- Significant cardiovascular disease, such as New York Heart Association cardiac disease (Class II or greater), myocardial infarction (MI) within the previous 3 months, unstable arrhythmias, or unstable angina

Cancer-Specific Exclusion Criteria for the Surveillance Phase:

- Any approved anti-cancer therapy, including chemotherapy, or hormonal therapy within 3 weeks prior to study enrollment
- Adjuvant chemotherapy or radiation therapy for UC following cystectomy
- Treatment with any other investigational agent or participation in another clinical trial with therapeutic intent within 28 days or 5 half-lives of the drug, whichever is longer, prior to enrollment
- Malignancies other than UC within 5 years prior to study enrollment

Additional Exclusion Criteria for the Treatment Phase:

- Any approved anti-cancer therapy, including chemotherapy, or hormonal therapy within 3 weeks prior to randomization to the treatment phase. Hormone-replacement therapy or oral contraceptives are allowed

ForPatients

by Roche

- Adjuvant chemotherapy or radiation therapy for UC following cystectomy
- Treatment with any other investigational agent or participation in another clinical trial with therapeutic intent within 28 days or 5 half-lives of the drug, whichever is longer, prior to randomization to the treatment phase
- Positive test for HIV, with the following exception: Participants with a positive HIV test at screening are eligible provided they are stable on antiretroviral therapy, have a CD4 count $\geq 200/\mu\text{L}$, and have an undetectable viral load
- Participants with active HBV or HCV
- Active tuberculosis confirmed by a test performed within 3 months prior to treatment initiation

Exclusion Criteria: