

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek in meerdere centra naar adjuvant nivolumab versus placebo bij proefpersonen met een invasief urotheliaal hoogrisico-carcinoom

Gepubliceerd: 15-02-2016 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-500630-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. We veronderstellen dat een behandeling met nivolumab als adjuvante therapie de ziektevrije overleving in vergelijking met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47449

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CheckMate 274

Aandoening

- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)

Synoniemen aandoening

Volledig verwijderde blaaskanker & adjuvante therapie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb (Sponsor)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Blaaskanker, Cisplatine, Nivolumab, Volledig verwijderd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vergelijking van de ziektevrije overleving (DFS) voor nivolumab versus placebo bij proefpersonen met PD-L1-exprimerende tumoren (1% membraankleuring in tumorcellen) en alle gerandomiseerde proefpersonen

Secundaire uitkomstmaten

- Vergelijking van de overleving zonder niet-urotheel redicief voor nivolumab versus placebo bij proefpersonen met PD-L1-exprimerende tumoren (membraankleuring bij > 1% van de tumorcellen) en alle gerandomiseerde proefpersonen.
- Vergelijking van de ziektespecifieke overleving (DSS) voor nivolumab versus placebo bij proefpersonen met PD-L1-exprimerende tumoren (membraankleuring bij > 1% van de tumorcellen) en alle gerandomiseerde proefpersonen.
- Vergelijking van de algehele overleving (OS) voor nivolumab versus placebo bij proefpersonen met PD-L1-exprimerende tumoren (membraankleuring bij > 1% van de tumorcellen) en alle gerandomiseerde proefpersonen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek in meerdere centra naar adjuva ... 2-05-2025

CA209-274 is een fase 3-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar adjuvante nivolumab bij proefpersonen die een radicale resectie hebben ondergaan van een in de blaas of bovenste urinewegen (nierbekken of ureter) ontstaan invasief urotheelcarcinoom (IUC) en een hoog risico op recidief hebben.

Proefpersonen hebben mogelijk neoadjuvante chemotherapie op cisplatinebasis gekregen; proefpersonen die een radicale resectie hebben ondergaan zonder neoadjuvante cisplatinechemotherapie moeten ongeschikt zijn voor adjuvante chemotherapie op cisplatinebasis of deze weigeren.

Patiënten met invasieve ziekte ten tijde van de radicale IUC-resectie lopen een hoog risico op recidief en hebben aanvullende behandelingsopties nodig. De meeste urotheeltumoren ontstaan in de urineblaas (90%) of de bovenste urinewegen (ca. 9-10% in nierbekken/ureter). Invasieve tumoren in de bovenste urinewegen worden gewoonlijk alleen behandeld met een radicale resectie (radicale nefro-ureterectomie [RNU] of radicale ureterectomie [RU]).

De standaard behandeling voor spierinvasieve blaaskanker is neoadjuvante chemotherapie op cisplatinebasis gevolgd door radicale cystectomie. Patiënten die ten tijde van de radicale resectie invasieve residuele ziekte hebben en geen neoadjuvante cisplatine hebben gekregen, mogen adjuvante chemotherapie op cisplatinebasis krijgen; deze wordt in de VS, ondanks de afwezigheid van aangetoond definitief klinisch voordeel, gebruikt bij 20% van de patiënten die een radicale cystectomie ondergaan. Maximaal 60% van de patiënten die een radicale cystectomie ondergaan, is geen kandidaat voor adjuvante chemotherapie op cisplatinebasis, omdat zij neoadjuvante chemotherapie hebben gekregen of niet in aanmerking komen voor cisplatine.

Deze populatie heeft een belangrijke on vervulde behoefte omdat er geen behandeling opties beschikbaar zijn om te helpen het risico van herhaling te verminderen en verbeteren van de overleving. De checkpointremmers aanpak is aantrekkelijk in deze setting gezien het ontbreken van effectieve, beschikbare behandelingsmogelijkheden en de positieve voorlopige resultaten met PD-1 / PD-L1 blokkade in geavanceerde blaaskanker.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-500630-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

We veronderstellen dat een behandeling met nivolumab als adjuvante therapie de ziektevrije overleving in vergelijking met placebo zal verlengen voor alle gerandomiseerde patiënten en patiënten met PD-L1-exprimerende tumoren (membraankleuring bij 1%) met een hoog risico op recidief nadat ze een radicale resectie hebben ondergaan van een invasief urotheelcarcinoom (IUC).

Onderzoeksopzet

Ongeveer 700 proefpersonen worden binnen 120 dagen na radicale resectie blind gerandomiseerd in een 1:1-verhouding naar nivolumab versus placebo en worden gestratificeerd naar nodale status (N+ vs. N0/x met < 10 knopen verwijderd vs. N0 met < 10 knopen verwijderd), PD-L1-expressie van de tumor (> 1%, < 1%/onbepaald) en gebruik van cisplatine als neoadjuvante chemotherapie.

De behandeling wordt in afwezigheid van prohibitieve toxiciteiten, terugkeer/progressie van de ziekte, of intrekking van de toestemming gedurende maximaal 1 jaar voortgezet. Het co-primaire eindpunt is ziektevrije overleving bij proefpersonen met PD-L1-exprimerende tumoren van > 1% (alfa van 2,5%) en bij alle gerandomiseerde proefpersonen (alfa van 2,5%).

De totale steekproefgrootte is zo vastgesteld dat een klinisch betekenisvol effect statistisch significant is bij een alfawaarde van 2,5% (tweezijdig) in de totale gerandomiseerde groep. Gelijke weging van de alfaverdeling voor beoordeling van de ziektevrije overleving tussen alle gerandomiseerde proefpersonen (N = 700) en de groep met PD-L1-expressie (ca. 46% van de gerandomiseerde populatie) veronderstelt een verrijking van de werkzaamheid van nivolumab in de groep met PD-L1-expressie.

Ten tijde van de oorspronkelijke onderzoeksopzet was de verwachte prevalentie van PD-L1-expressie 46% en werd de PD-L1-negatieve groep in het onderzoek gemaximeerd op 54%. Gedurende de uitvoering van het onderzoek trad bij ongeveer 42% van de proefpersonen PD-L1-expressie op en daarom werd in het herziene protocol 04 de bovengrens losgelaten om de steekproefgroep representatief te maken voor de onderzoekspopulatie. Verwacht wordt daarom dat binnen de uiteindelijke populatie ongeveer 42% van de patiënten PD-L1-expressie zal hebben.

Het aantal gerandomiseerde proefpersonen met urotheelcarcinoom van de bovenste urinewegen (nierbekken of ureter) wordt gemaximeerd op ongeveer 20% (128 personen) van het totale aantal inschrijvingen. Wanneer eenmaal 128 proefpersonen met urotheelcarcinoom van de bovenste urinewegen zijn gerandomiseerd, worden alleen nog proefpersonen met blaaskanker ingeschreven.

Na stopzetting van de onderzoeksbehandeling worden de proefpersonen gevolgd voor overleving; proefpersonen die geen niet-urotheel recidief hebben gehad, worden gevolgd voor optreden van een recidief.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Monotherapie met nivolumab of placebo, intraveneus (iv) om de 2 weken toegediend in een dosis van 240 mg tot recidief, onaantvaardbare toxiciteit of discontinuering van het onderzoek, gedurende ten hoogste 1 jaar.

Inschatting van belasting en risico

toepassing) (in het Nederlands):

In het kader van het onderzoek wordt van de proefpersonen verwacht dat ze meerdere bezoeken aan de kliniek afleggen, waar ze een lichamelijk onderzoek krijgen en hun vitale functies worden gemeten, en bloedtests voor beoordeling van de veiligheid worden gedaan. Daarnaast wordt er ook een zwangerschapstest (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) gedaan en worden de patienten gecontroleerd op bijwerkingen.

Proefpersonen worden geëvalueerd op de aanwezigheid of aanhoudende afwezigheid van een tumor tot een niet-urotheel recidief, als volgt:

- Er worden niet-cystoscopische tumorbeoordelingen uitgevoerd aan de hand van beeldvorming (CT van de borstkas en CT of MRI van de buik, het bekken, de bovenste urinewegen, en alle bekende ziekte locaties);

- o Iedere 12 weken vanaf de datum van de eerste dosis tot week 96

- o Vervolgens iedere 16 weken vanaf week 96 tot week 160

- o Vervolgens gedurende ten hoogste 5 jaar iedere 24 weken tot een niet-urotheel recidief of tot de behandeling wordt gedisccontinueerd (welk van beide zich later voordoet)

- Er wordt cystoscopie uitgevoerd bij proefpersonen met primaire carcinomen in het bovenste deel van het urogenitale stelsel met intacte blaas (naast andere tumorbeoordelingen aan de hand van beeldvorming);

- o Iedere 12 weken vanaf de datum van de eerste dosis tot week 48

- o Vervolgens iedere 24 weken vanaf week 48 tot week 96

- o Vervolgens gedurende ten hoogste 5 jaar iedere 48 weken tot een niet-urotheel recidief of tot de behandeling wordt gedisccontinueerd (welk van beide zich later voordoet).

Bij bepaalde bezoeken wordt ook bloed afgenomen voor onderzoeksdoeleinden (PK, immunogeniciteit en biomarkeronderzoek). De bezoekfrequentie en het aantal uitgevoerde procedures tijdens dit onderzoek zouden gewoonlijk worden beschouwd kunnen worden als extra boven op de standaard ziekenhuis procedures. De procedures worden uitgevoerd door opgeleide medische professionals en er zal alles aan worden gedaan om de risico's voor of het ongemak van de patiënt te beperken. De behandeling van kanker heeft vaak bijwerkingen, waaronder enkele die levensbedreigend zijn.

In dit onderzoek wordt een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (DMC) gebruikt om te verzekeren dat de veiligheidsgegevens tijdens het onderzoek worden gecontroleerd.

Nieuwe op het immuunsysteem gerichte therapieën (immunotherapieën), zoals nivolumab, zouden mogelijk klinisch voordeel en verbetering van de uitkomst kunnen bieden voor patiënten met deze ziekte (ziekteverbetering en langere overleving). Net als voor alle experimentele geneesmiddelen en klinische

onderzoeken zijn er echter bekende en onbekende risico*s. De met het onderzoeksmiddel en procedure samenhangende risico*s worden uitgebreid beschreven in het patiëntinformatieblad om te verzekeren dat de patiënten volledig op de hoogte zijn voordat ze instemmen met deelname aan het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Sanderson Road Unit 2
Uxbridge UB81LZ
GB

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Sanderson Road Unit 2
Uxbridge UB81LZ
GB

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)

Belangrijkste inclusiecriteria, 1. Alle proefpersonen moeten een radicale

chirurgische resectie (R0) voor invasief urotheelcarcinoom hebben ondergaan, die is uitgevoerd binnen 120 dagen vóór randomisatie. Proefpersonen met een carcinoom in situ bij de ureter of de urethra komen in aanmerking voor studiedeelname.

2. Alle proefpersonen moeten pathologisch bewijs hebben van urotheelcarcinoom (afkomstig uit de blaas, de urineleider of het nierbekken) met een hoog risico op recidief op basis van de pathologische stadiëring van het weefsel van de radicale resectie. (zie het protocol voor meer details)

3. Dominerende component van histologie moet urotheelcarcinoom of transitioneel celcarcinoom zijn. Foci van verschillende histologieën (bijv. milde varianten) worden geaccepteerd

4. Alle proefpersonen moeten een ziektevrije status hebben, gedefinieerd als geen klinisch of radiografisch bewijs van recidief van de ziekte, gedocumenteerd aan de hand van een volledig lichamelijk onderzoek en beeldvormingsonderzoeken binnen 4 weken vóór randomisatie. Proefpersonen met verdachte klieren van minder dan 15 mm in de korte as komen na bespreking met de medische toezichthouder van BMS mogelijk in aanmerking. , i)

Beeldvormingsonderzoeken moeten bestaan uit een CT van de borst en een CT of MRI van de buik, het bekken, en alle bekende locaties waar de ziekte werd gereseceerd, inclusief cystoscopie bij proefpersonen met primaire carcinomen in het bovenste gedeelte van het urogenitale stelsel bij wie de blaas nog intact is. Beeldvorming van de hersenen (MRI behalve indien gecontra-indiceerd, in welk geval is een CT-scan acceptabel) moet worden uitgevoerd binnen 4 weken vóór randomisatie voor proefpersonen met een klinisch vermoeden van een aandoening van het centrale zenuwstelsel (CZS). , ii) Proefpersonen bij wie een carcinoom in situ of hooggradige ziekte is gevonden (zoals gedefinieerd door de WHO-classificatie van tumoren) bij de cystoscopie ten tijde van de screening mogen beginnen met het onderzoek als ze ziektevrij zijn. De cytoscopie bij de screening dient plaats te vinden binnen 60 dagen vóór randomisatie en bij voorkeur vóór ander beeldvormingsonderzoek

5. Tumorweefsel van de meest recent gereseceerde locatie van de ziekte (bij voorkeur) of van de transurethrale resectie die leidde tot de initiële spierinvasieve diagnose moet worden afgestaan voor biomarkeranalyses. Om te worden gerandomiseerd, moet een proefpersoon een PD-L1-expressieniveauclassificatie ($\geq 1\%$, 1% of onbepaald) hebben zoals bepaald door het centraal laboratorium.

6. Levensverwachting ≤ 6 maanden

7. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -prestatiestatus (PS) 0 of 1.

Proefpersonen die geen op cisplatine gebaseerde neoadjuvante chemotherapie hebben ondergaan en beschouwd worden als ongeschikt voor adjuvante chemotherapie met cisplatine, kunnen in het onderzoek worden opgenomen met ECOG PS 2 (zie Bijlage 2)

8. Eerdere chirurgische ingrepen die algehele anesthesie vereisten, moeten ten minste 4 weken vóór de toediening van het onderzoeksmiddel zijn voltooid.

Chirurgische ingrepen die lokale/epidurale anesthesie vereisen, moeten ten minste 72 uur vóór de toediening van het onderzoeksmiddel zijn voltooid. TUR

(transurethrale resectie) moet worden voltooid 14 dagen vóór randomisatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Belangrijkste exclusiecriteria, 1. Gedeeltelijke cystectomie in de setting van een primaire tumor van de blaas of een gedeeltelijke nefrectomie in de setting van een primaire tumor van het nierbekken.
2. Adjuvante systemische of stralingstherapie voor urotheel- of prostaatcarcinoom na radicale chirurgische resectie van urotheelcarcinoom.
3. Elke ernstige of niet-gecontroleerde medische aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, het risico dat gepaard gaat met deelname aan het onderzoek of toediening van het onderzoeksmiddel kan verhogen, of die zou verhinderen dat de proefpersoon de therapie volgens het protocol kan ontvangen, of die een obstakel zou vormen voor het interpreteren van de onderzoeksresultaten.
4. Eerdere maligniteit die actief was in de afgelopen 3 jaar met uitzondering van lokaal behandelbare kankers die genezen lijken, zoals basaal- of plaveiselcelhuidkanker, prostaatkanker met bewijs van niet-detecteerbaar prostaat-specifiek antigeen (PSA) of carcinoom in situ van de prostaat, cervix of borst. . Patiënten met een bekende voorgeschiedenis van recent metastatisch urotheelcarcinoom worden uitgesloten van deelname.
5. Proefpersonen met een actieve, bekende of vermoedelijke auto-immuunziekte. Proefpersonen met vitiligo, diabetes mellitus type I, residuele hypothyreoïdie als gevolg van een auto-immuunstoornis die alleen hormoonsubstitutie vereist, psoriasis waarvoor geen systemische behandeling nodig is, of aandoeningen die naar verwachting niet terugkomen bij afwezigheid van een externe trigger, mogen ingeschreven worden.
6. Proefpersonen met een aandoening die binnen 14 dagen na de toediening van het onderzoeksmiddel een systemische behandeling met ofwel corticosteroïden (> 10 mg prednison per dag of een equivalent hiervan) ofwel andere immunosuppressiva vereisen. Inhalatie- of topische steroïden en bijnier-vervangende doseringen < 10 mg prednison per dag of equivalent, zijn toegestaan in de afwezigheid van actieve auto-immuunziekte.
7. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van levensbedreigende toxiciteit in verband met eerdere immuuntherapie (bijv. anti-CTLA-4- of anti-PD-1-/PD-L1-behandeling of gelijk welke andere antilichamen of geneesmiddelen die specifiek gericht zijn op T-cel-co-stimulatie of *checkpointgeleidingswegen* van het immuunsysteem) met uitzondering van die toxiciteiten die waarschijnlijk niet zullen terugkomen bij standaard tegenmaatregelen (bijv. hormoonsubstitutie na acute bijnierinsufficiëntie).
8. Alle toxiciteiten als gevolg van eerdere anti-kankertherapie anders dan nefropathie, neuropathie, gehoorverlies, alopecia en vermoeidheid moeten vóór toediening van het onderzoeksmiddel zijn hersteld tot Graad 1 (CTCAE-criteria van de NIH, versie 4) of baseline. Proefpersonen met toxiciteiten als gevolg

van eerdere anti-kankertherapie die naar verwachting niet zullen herstellen en zullen resulteren in langdurige restverschijnselen, zoals neuropathie na op platina gebaseerde therapie, mogen ingeschreven worden. Zie inclusiecriteria 2) i) (5) van het protocol voor geschiktheid in verband met nierfunctie. Neuropathie moet zijn hersteld tot Graad 2 (CTCAE-criteria van de NIH, versie 4).

9. Behandeling met chemotherapie, stralingstherapie, biologicals voor kanker, intravesicale therapie, of experimentele therapie binnen 28 dagen van de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-12-2016
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	Nivolumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2022
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
CTIS	CTIS2022-500630-29-00
EudraCT	EUCTR2014-003626-40-NL
CCMO	NL55662.018.16