

Prospectieve, gerandomiserde, neoadjuvante fase 2 studie met combinatie immuuntherapie voor primair heldercellig niercelcarcinoom met hoog risico op recidief of afstandsmetastasen

Gepubliceerd: 16-11-2021 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515514-40-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van het onderzoek is te onderzoeken wat het percentage van pathologische responsen na verschillende neoadjuvante...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52016

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NESCIO

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

heldercellig niercelcarcinoom; nierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: BMS, Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 2, heldercellige niercelkanker, immuuntherapie, neoadjuvant

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De hoeveelheid pathologische responsen na verschillende neoadjuvante immunotherapiecombinaties in hoog-risico niet-gemetastaseerde clear cell RCC in een adaptief onderzoeksontwerp bepalen.

En de veiligheid en haalbaarheid van een neoadjuvante IO-benadering te bestuderen bij hoog-risico niet-gemetastaseerde heldercellige niercelkankerpatiënten

Secundaire uitkomstmaten

- De veiligheid en haalbaarheid beschrijven van neoadjuvante IO-benadering bij patiënten met hoog risico, niet-gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom
- Onderzoek naar het objectieve responspercentage volgens RECIST 1.1
- Lange termijn (5 jaar) follow-up met EFS, RFS, metastasering en lokaal recidief
- Clavien Dindo classificatie van chirurgische morbiditeit

Verkennde doelstellingen:

Afname van perifere bloed- en weefselafname (zowel vers ingevroren als in paraffine ingebed) op biopsieën van voorbehandeling en gedeeltelijke / totale

nefrectomieën na behandeling voor:

1. onderzoek naar immuuninfiltraat en veranderingen na neoadjuvante immunotherapie door (multiplex) IHC / IF /
2. onderzoek naar voorspellende transcriptomics voor respons
3. onderzoek naar TMB, fs / IDELs, HERV-E
4. celvrije gemethyleerde DNA-profielen om de respons op de behandeling vroegtijdig te voorspellen
5. Verzameling van vers tumorweefsel voor TIL, scTCR seq en scRNAseq

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Uit onderzoeken naar neoadjuvante monotherapie en gecombineerde immunotherapie is het duidelijk geworden dat immunotherapie vooraf indrukwekkende pathologische reacties kan opwekken. De observatie van OpACIN, dat de meeste van de stadium III melanoompatiënten geen 4 kuren ipilimumab 3 mg / kg + nivolumab 1 mg / kg kregen vanwege behandelingsgerelateerde toxiciteiten, maar ook de observatie van een zeer hoog responspercentage na 2 kuren in de -adjuvante arm, aangegeven, dat stadium 3 melanoompatiënten al baat hebben bij slechts 2 infusies.

Bovendien lijkt de combinatie van ipilimumab en nivolumab in verschillende tumortypen superieur te zijn aan monotherapie tegen PD-1, waaronder melanoom en HNSCC. Bij NSCLC leidde nivolumab als monotherapie tot een hoge mate van pathologische respons, terwijl de combinatie ipilimumab plus nivolumab te toxisch was. Bij mismatch repair (MMR) deficiënte colorectale kanker vertoont 100% van de patiënten die tot dusver in het NICHE-onderzoek zijn behandeld een belangrijke pathologische respons en tot dusverre vertoont geen van deze patiënten progressie / terugval na de operatie. Bij MMR-proficiënte colorectale kanker en blaaskanker is combinatie-immunotherapie ook zeer effectief.

Deze gegevens hebben geleid tot de start van verschillende neoadjuvante fase I / II-onderzoeken in primaire RCC, die momenteel nog lopen. Een fase I neoadjuvante studie bij patiënten met RCC heeft de lymfocyt infiltratie, veiligheid en vroege werkzaamheid van pembrolizumab onderzocht (NCT02212730). Daarnaast onderzoeken twee veiligheids- en werkzaamheidsstudies neoadjuvante nivolumab, één in de niet-gemetastaseerde setting en één als pre- en postoperatieve therapie bij gemetastaseerd RCC (ADAPTeR) (NCT02575222;

NCT02446860). Een andere neoadjuvante fase 1b-studie test de veiligheid en werkzaamheid van durvalumab plus tremelimumab in gevorderde RCC (NCT02762006). Bovendien komen er gegevens naar voren die helpen bij het rationeel opzetten van een neoadjuvante combinatiestudie. In het bijzonder wordt LAG-3 opgereguleerd in RCC TIL blootgesteld aan anti-PD-1 (meer dan enige andere remmende receptoren zoals TIM-3). Onderzoek gericht op LAG-3 in combinatie met anti-PD-1 (of ipi / nivo) kan een volgende logische stap zijn.

Een ander voorbeeld voor een toekomstige combinatie is gebaseerd op gegevens van CD73, een ecto-5'-nucleotidase, dat sterk tot expressie komt in heldercellige niercelkanker en misschien een marker voor kankerstemcellen of zeer agressieve cellen. Recente gegevens geven aan dat onderzoek gericht op de adenosine A2A-receptor door ciforadenant ORR zou kunnen induceren bij refractaire RCC-patiënten, wat wijst op het belang van het richten op de CD39-CD73-A2AR-as.

We stellen hier voor om patiënten te randomiseren in cohorten die zijn behandeld met alleen nivolumab, ipilimumab + nivolumab en relatlimab + nivolumab, met behulp van een adaptief onderzoeksontwerp. In de toekomst kunnen andere veelbelovende combinaties worden toegevoegd, terwijl behandelarmen met weinig of geen activiteit kunnen worden gestopt.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515514-40-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van het onderzoek is te onderzoeken wat het percentage van pathologische responsen na verschillende neoadjuvante immunotherapiecombinaties in hoog-risico niet-gemetastaseerde clear cell RCC in een adaptief onderzoeksontwerp is.

En de veiligheid en haalbaarheid van een neoadjuvante IO-benadering te bestuderen bij hoog-risico niet-gemetastaseerde heldercellige niercelkankerpatiënten

Onderzoeksopzet

Dit is een adaptief ontwerp, gerandomiseerde gecontroleerde, open-label driearmige fase 2-studie (inclusief een Simon fase 2 design) bestaande uit:

Arm A: 60 stadium III intermediair tot hoog-risico clear cell RCC-patiënten gerandomiseerd 1: 1 om 2 kuren nivolumab 360 mg q3wk

Arm B: 2 kuren ipilimumab 1 mg / kg + nivolumab 3 mg / kg q3wk

Arm C: 2 kuren nivolumab 360 mg + relatlimab 360 mg q3wk te krijgen

Voorafgaand aan de operatie in week 7 (23 patiënten per arm). Na 42 patiënten (14 per arm) tussentijdse analyse. Patiënten worden gestratificeerd naar behandelcentrum.

Na 27 patiënten (9 per arm) zal een tussentijdse analyse worden uitgevoerd over de waargenomen werkzaamheid en toxiciteit binnen elke arm, en op basis van deze informatie zal het onderzoek worden voortgezet.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tumor nefrectomie in week 7

Inschatting van belasting en risico

Momenteel is er geen standaard systemische adjuvante immunotherapie voor RCC goedgekeurd. Op die manier biedt deze studie een kans voor de patiëntenpopulatie met een hoog terugvalrisico. Door deelname aan deze studie lopen de patiënten echter ook een hoog risico op het ontwikkelen van immuungerelateerde bijwerkingen. Er zijn algoritmen ontwikkeld voor de behandeling van patiënten die irAE's ontwikkelen. Herstel wordt vaak waargenomen (behalve voor endocriene irAE) en hangt af van het snelle begin van de geadviseerde immunosuppressie.

Systemische recidieven en algehele overleving zouden kunnen worden verbeterd door behandeling met ipilimumab + nivolumab op basis van sterke gegevens bij patiënten met gevorderd heldercellig RCC.

Om de veiligheid van deze patiënten te waarborgen wordt er een data safety monitoring board geïnstalleerd. Er zal een tussentijdse analyse worden gepland met behulp van een Simon-benadering in twee fasen binnen de armen A, B en arm C afzonderlijk, met de nadruk op respons, en zal worden gepresenteerd en besproken met de DSMB. In de eerste fase worden 14 patiënten per arm, dus in totaal 42 patiënten, opgebouwd. Als er 0-1 reacties zijn binnen de 14 patiënten per arm, dan wordt deze arm gesloten. Anders worden er 9 extra patiënten opgebouwd voor een totaal van 23 patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Volwassenen van minimaal 18 jaar
- Prestatiestatus van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) 0 of 1
- Histologisch bevestigde reseceerbare clear cell RCC (meetbaar volgens RECIST 1.1), die kan worden gebiopteerd, en geen geschiedenis van metastasen op afstand
- Intermediair tot hoog-risico wordt gebaseerd op klinische TNM stadiering en nucleaire graad in het biopt. Dit zijn:

1. cT1b-cT2a graad 4 cN0 cM0
2. cT2b grade 3-4 cN0 cM0
3. cT3 elke graad cN0 cM0
4. cT4 elke graad cN0 cM0
5. cT elk cN1 (volledig reseceerbaar) cM0

- Geen andere maligniteiten, behalve adequaat behandeld en een kankergelateerde levensverwachting van meer dan 5 jaar
- Patiënt bereid om triple tumorbiopten en extra bloedafname te ondergaan tijdens screening en bij terugval
- Geen eerdere immunotherapie gericht op CTLA-4, PD-1 of PD-L1 of LAG-3
- Geen immunosuppressieve medicatie binnen 2 weken voorafgaand aan start

immunotherapie.

- Laboratoriumwaarden voor screening moeten aan de volgende criteria voldoen: WBC $\geq 2,0 \times 10^9/L$, Neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/L$, Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$, Hemoglobine $\geq 5,5 \text{ mmol/L}$, Creatinine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, AST $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, ALT $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, normaal CK en troponine T, normaal LDH
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten geschikte anticonceptiemethode(n) gebruiken. Ze moeten een adequate methode gebruiken om zwangerschap te voorkomen gedurende 23 weken (30 dagen plus de tijd die nodig is voor nivolumab om vijf halfwaardetijden te ondergaan) na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten binnen 24 uur voor aanvang van de onderzoeksbehandeling een negatieve serum- of urinezwangerschapstest hebben (minimale gevoeligheid 25 IE/L of equivalente HCG-eenheden).
- Vrouwen die niet zwanger kunnen worden (d.w.z. die postmenopauzaal zijn), of operatief steriel zijn, evenals azoöspermische mannen hebben geen anticonceptie nodig
- Patiënt is in staat de protocolvereisten te begrijpen en na te leven en heeft het document voor geïnformeerde toestemming ondertekend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Op afstand uitgezaaide RCC
- Hersenmetastasen (op basis van symptomen)
- Niet-heldere cel RCC
- Geen meetbare laesie volgens RECIST 1.1
- Proefpersonen met een actieve auto-immuunziekte of een gedocumenteerde voorgeschiedenis van auto-immuunziekte, of een voorgeschiedenis van syndroom waarvoor systemische steroïden of immunosuppressieve medicatie nodig waren, behalve proefpersonen met vitiligo of verdwenen astma/atopie bij kinderen
- Eerdere CTLA-4 of PD-1/PD-L1 of LAG-3 gericht op immunotherapie
- Radiotherapie voor of na de operatie
- Patiënten worden uitgesloten als ze positief testen op hepatitis B-virus-oppervlakteantigeen (HBV sAg) of hepatitis C-virusribonucleïnezuur (HCV-antilichaam), wat wijst op een acute of chronische infectie; indien behandeld en ten minste één jaar vrij van HCV mogen patiënten deelnemen
- Patiënten worden uitgesloten als ze een voorgeschiedenis hebben van positief testen op humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of bekend verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids)
- Allergieën en bijwerkingen van geneesmiddelen (zoals mastocytose)
- Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreactie op een monoklonaal antilichaam
- onderliggende medische aandoeningen die, naar de mening van de onderzoeker, de toediening van onderzoeksgeneesmiddel(en) gevaarlijk maken of de interpretatie van toxiciteit of bijwerkingen verdoezelen;

- Zwanger of borstvoeding
- Gelijktijdige medische aandoening die het gebruik van immunosuppressieve medicatie of immunosuppressieve doses van systemische of resorbeerbare lokale corticosteroïden vereist;
- Gebruik van andere onderzoeksgeneesmiddelen vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel 30 dagen en 5 halve keer vóór opname in het onderzoek

Relatlimab-specifieke uitsluitingscriteria

- Deelnemers met een voorgeschiedenis van myocarditis, ongeacht de etiologie.
- Troponine T (TnT) > **2 × institutionele ULN. Deelnemers met TnT-niveaus tussen > 1 tot 2 × ULN zijn toegestaan **als een herhalingsniveau binnen 24 uur ≤ 1 ULN is. Als de TnT-waarden binnen 24 uur tussen >1 en 2 × ULN liggen, kan de deelnemer een hartconsult ondergaan en in aanmerking komen voor behandeling, op aanbeveling van een cardioloog. Wanneer herhalingswaarden binnen 24 uur niet beschikbaar zijn, moet zo snel mogelijk een herhalingstest worden uitgevoerd. Als TnT-herhalingsniveaus na 24 uur < 2 × ULN zijn, kan de deelnemer een hartconsult ondergaan en in aanmerking komen voor behandeling, op aanbeveling van een cardioloog. De beslissing tot inschrijving van de deelnemer op aanbeveling van een cardioloog dient te worden gemeld aan de BMS Medisch Monitor of de aangewezen persoon.
- Beoordeling van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF) met gedocumenteerde LVEF < 50% door ofwel transthoracale echocardiogram (TTE) of multigated acquisitie (MUGA) scan (TTE voorkeurstest) binnen 6 maanden voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	28-04-2022
Aantal proefpersonen:	46
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	relatlimab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Yervoy
Generieke naam:	ipilimumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	CTIS2024-515514-40-00
EudraCT	EUCTR2021-002360-51-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05148546
CCMO	NL77681.031.21