

Een fase 2 klinische studie ter beoordeling van de effectiviteit van inductie met ipilimumab/nivolumab als blaassparende behandeling in blaaskanker (IndiBlade)

Gepubliceerd: 07-10-2021 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512211-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. In deze studie onderzoeken wij of een combinatie van immunotherapie, gevolgd door chemotherapie en bestraling van de blaas,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52087

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Checkpoint inhibitie en CRT als blaas sparende behandeling in blaaskanker

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Urotheelcel carcinoom van de blaas en blaaskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb, KWF, KWF en Farmaceutisch bedrijf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chemoradiotherapie, Immunotherapie, Neoplasmata van de urineblaas, Orgaan sparende behandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Effectiviteit, gedefinieerd als overleving met blaasbehoud zonder events. De volgende gebeurtenissen worden beschouwd als een event:

- Overlijden ongeacht de oorzaak
- Spierinvasie terugkeer van ziekte in de blaas of ureter, distaal van de kruising met de arteria iliaca communis
- Terugkeer van ziekte in de lymfeklieren of metastasen op afstand
- Cystectomie
- Overstap naar chemotherapie met cisplatin

Overleving met blaasbehoud zonder events zal worden bepaald vanaf de initiatie van studie medicatie middels een CT-scan, een mpMRI in geselecteerde centra en een cystoscopie. Ten tijde van analyse zal bij een patient zonder event de laatste CT-scan, mpMRI of cystoscopie worden beoordeeld.

.

Secundaire uitkomstmaten

Effectiviteit : andere effectiviteits eindpunten zoals:

- Progressie-vrije overleving, gedefinieerd als de tijd tussen start van behandeling tot een van de volgende gebeurtenissen: spierinvasieve terugkeer van

ziekte in de blaas of ureter, distaal van de kruising met de arteria iliaca communis, lymfeklieren of metastasen op afstand, overstap naar chemotherapie met cisplatine of overlijden ongeacht de oorzaak. De beslissing om toch een cystectomie te verrichten wordt niet als een event beschouwd, aangezien progressie-vrije overleving bedoeld is als effectiviteitsmaat voor inductie behandeling.

- Overleving, gedefinieerd als de tijd tussen de dag van inclusie en de dag van overlijden. Bij patienten waar niets is gedocumenteerd over overlijden zal overleving beoordeeld worden tot de laatste dag waarvan bekend is dat de patient nog in leven was.

- De hoeveelheid niet spierinvasieve urotheel carcinomen van de blaas

Veiligheid

- Haalbaarheid om door te gaan met chemoradiatie (CRT), beoordeeld op basis van CT, mpMRI en de inschatting van de behandelend arts na het afronden van immuuntherapie. Indien er geen progressie van ziekte is en er zijn geen contra-indicaties om door te gaan met CRT, wordt CRT haalbaar geacht.

- Veiligheid van CRT

- Veiligheid van ipilimumab/nivolumab

- Veiligheid van CRT als consolidatieve behandeling na inductie met ipilimumab/nivolumab.

Bijwerkingen van alle graderingen worden bijgehouden, ongeacht of ze

gerelateerd zijn aan studie behandeling. Bijwerkingen worden beoordeeld aan de hand van CTCAE 5.0.

De diagnostische waarde van mpMRI blaas

Tumorevaluatie middels op kunstmatige intelligentie gebaseerde radiologische assessments zowel voorafgaand als tijdens behandeling zal worden gebruikt om nonresponders te kunnen identificeren.

Translationele eindpunten

Biomarkers - PD-L1, TMB, moleculaire subtypes, predictieve waarde van ctDNA (in urine en plasma) en kunstmatige intelligentie zal beoordeeld worden om te zien of er een correlatie bestaat met terugkeer van ziekte en overleving

Subjectieve eindpunten

Kwaliteit van leven en blaasfunctie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met een blaastumor die doorgroeit in de spierlaag en waarbij mogelijk ook lymfeklieren tumorcellen bevatten, kunnen worden behandeld met een operatie, waarbij o.a. de tumor, de blaas en de lymfeklieren worden verwijderd. Omdat de tumor na een operatie nog regelmatig terug kan keren, is het soms mogelijk om met chemotherapie te worden behandeld voorafgaand aan de operatie. Een dergelijke operatie brengt belangrijke risico's met zich mee, en beïnvloedt de kwaliteit van leven aanzienlijk. Een alternatief voor een operatie is behandeling met chemotherapie en bestraling, zogenaamde chemoradiatie. Hiermee

kan de blaas behouden blijven.

Immuuntherapie is een behandeling die het afweersysteem stimuleert om tumorcellen aan te vallen. Voorbeelden van immuuntherapie zijn ipilimumab en nivolumab. In een eerdere studie, die inmiddels is afgerond, zijn 24 proefpersonen met blaastumoren behandeld met ipilimumab en nivolumab. In deze studie kon iedereen na voorbehandeling met immuuntherapie geopereerd worden. Bij 23 van de 24 proefpersonen was dit binnen 12 weken. Bij 1 van de 24 proefpersonen vond de operatie vanwege bijwerkingen een maand later plaats. Na behandeling met ipilimumab en nivolumab werd bij 19 van de 24 proefpersonen een verkleining (of zelfs totale verdwijning) van de tumor gezien.

Gebaseerd op hoopgevende resultaten van immuuntherapie, willen we in deze studie eerst behandelen met immuuntherapie om de tumor te verkleinen. Vervolgens zal de overgebleven tumor worden behandeld met chemotherapie en bestraling. Door de volgorde van deze behandeling hopen wij het risico op terugkeer van de tumor zo klein mogelijk te maken. Indien dit een effectieve behandeling is, zou dit kunnen betekenen dat minder mensen met een blaastumor een blaasverwijdering moeten ondergaan.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512211-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

In deze studie onderzoeken wij of een combinatie van immunotherapie, gevolgd door chemotherapie en bestraling van de blaas, ervoor kan zorgen dat patiënten met blaastumoren hun blaas kunnen behouden zonder terugkeer van de tumor.

Onderzoeksopzet

Patienten worden eerst behandeld met 3 cycli immuuntherapie:

- Dag 1: ipilimumab 3 mg/kg
- Dag 22: ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg
- Dag 43: nivolumab 3 mg/kg

Na deze inductiebehandeling volgt er een respons evaluatie middels cystoscopie, CT thorax/abdomen en mpMRI van de blaas.

Indien bij de evaluatie onderzoeken blijkt dat de tumor niet toegenomen is, wordt de blaas behandeld met bestraling in combinatie met chemotherapie. Dit is een standaardbehandeling waarbij de bestraling gegeven wordt volgens het gebruikelijke protocol in het ziekenhuis, meestal gedurende vier tot vijf achtereenvolgende weken van maandag t/m vrijdag.

Het schema voor de chemotherapie ziet er als volgt uit:

- Eenmalig mitomycine C op dag 1 van bestraling
- Keuze uit 5-FU i.v. voor 5 dagen in week 1 en in week 4 van de bestraling of capecitabine tabletten op dezelfde dagen als bestraling

Na chemoradiatie volgt er na 3 maanden opnieuw een respons evaluatie middels cystoscopie, CT thorax abdomen en een mpMRI van de blaas in geselecteerde centra. Follow-up vindt plaats 6, 12, 18, 24, 30 en 36 maanden na het afronden van chemoradiatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten worden eerst behandeld met 3 cycli immuuntherapie: - Dag 1: ipilimumab 3 mg/kg - Dag 22: ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg - Dag 43: nivolumab 3 mg/kg Na deze inductiebehandeling volgt er een respons evaluatie middels cystoscopie, CT thorax/abdomen en mpMRI van de blaas. Indien geen progressie van ziekte wordt gezien, wordt de blaas behandeld met bestraling in combinatie met chemotherapie. Dit is een standaardbehandeling waarbij de bestraling gegeven wordt volgens het gebruikelijke protocol in het ziekenhuis, meestal gedurende vier tot vijf achtereenvolgende weken van maandag t/m vrijdag. Het schema voor de chemotherapie ziet er als volgt uit: - Eenmalig mitomycine C op dag 1 van bestraling - Keuze uit 5-FU i.v. voor 5 dagen in week 1 en in week 4 van de bestraling of capecitabine tabletten op dezelfde dagen als bestraling

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan het onderzoek kost extra tijd. Patienten dienen driemaal naar het ziekenhuis te komen voor intraveneuze behandeling met immuuntherapie. Verder vinden er een aantal extra controles plaats. Ook het ziekenhuisbezoeken voor respons evaluatie na immuuntherapie, waarbij een CT en mpMRI-scan wordt gemaakt, kan tot drie uur in beslag nemen. Voor patienten met claustrofobie kunnen beide onderzoeken belastend zijn.

Ook wordt er regelmatig een cystoscopie verricht tijdens dit onderzoek. Dit kan met name nadien plasklachten veroorzaken of een spoor bloed in de urine.

Voor deelname aan dit onderzoek zal er meermaals bloed- en urine onderzoek plaatsvinden. Verder wordt er tweemaal een hartfilmpje gemaakt. De belasting van deze onderzoeken wordt laag ingeschat.

Vrouwen tijdens de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest hebben.

Door de studiebehandeling kunnen bijwerkingen optreden, die soms blijvend kunnen zijn. Hiervoor kan opname in het ziekenhuis voor behandeling noodzakelijk zijn. Indien er hevige bijwerkingen optreden, kan het zo zijn dat de chemoradiatie moet worden uitgesteld.

Tijdens deze studie worden er vragenlijsten over kwaliteit van leven en blaasfunctie. Het invullen van de vragenlijsten kan voor sommige patiënten als confronterend worden ervaren. Een deel van de patiënten kan vrijwillig deelnemen aan focus groepen ter uitbreiding van het kwaliteit van leven onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
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 wilt deelnemen en is in staat om informed consent te geven
2. Leeftijd ≥ 18 jaar
3. Patienten met cT2-4aN0-2M0 urotheel cel carcinoom van de blaas, die streven naar een alternatief voor radicale cystectomie en/of patienten die medisch gezien niet geschikt zijn voor operatie. Patienten met vermoedelijk gemetastaseerde ziekte zijn niet geschikt voor deelname.
4. Lymfeklieren moeten geschikt zijn om in het bestralingsveld te worden

geincludeerd volgens het multidisciplinaire tumor board en/of follow-up consultatie tussen de behandelend arts en de radiotherapeut.

5. WHO performance status 0 of 1

6. Urotheel cel carcinoom is de dominante histologie (>70%). Een kleincellige component is niet toegestaan.

7. FFPE tumor weefsel in paraffine blokken van de diagnostische TUR zijn beschikbaar

8. Het screeningslab moet aan de volgende voorwaarden voldoen: leukocyten $\geq 2.0 \times 10^9/L$, Neutrofielen $\geq 1.0 \times 10^9/L$, bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$, Hemoglobine ≥ 5.5 mmol/L, GFR > 30 ml/min volgens de Cockcroft-Gault formule, ASAT $\leq 2.5 \times$ bovenste normaalwaarde, ALAT $\leq 2.5 \times$ bovenste normaalwaarde, Bilirubine $\leq 1.5 \times$ bovenste normaalwaarde

9. Negatieve zwangerschapstest (β HCG in urine of bloed) binnen 2 weken voorafgaand aan start van immuuntherapie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd

10. Het gebruik van effectieve anti-conceptie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerder bestraling op het bekken

2. Urotheel cel carcinoom t.p.v. de hogere urinewegen

3. Uitgebreid CIS in de blaas

4. Beiderzijds hydronefrose

5. Eerdere intraveneuze chemotherapie voor blaaskanker

6. Een contra-indicatie voor een van de studie behandelingen of voor de mpMRI

7. Patienten met een actieve auto-immuun ziekte in de afgelopen 2 jaar.

Patienten met diabetes mellitus, goed ingestelde hypo- of hyperthyreoïdie, vitiligo, psoriasis of andere milde huidziekten kunnen wel worden geincludeerd

8. Een voorgeschiedenis van een ernstige auto-immuun ziekte zoals IBD of myasthenia gravis

9. Eerdere behandeling met immuuntherapie gericht tegen CTLA-4 of PD-(L)1

10. Voorgeschiedenis met HIV, actieve TBC of een andere actieve infectie die behandeling behoeft ten tijde van inclusie

11. Positieve test voor Hepatitis B oppervlakte antigeen of Hepatitis C RNA

12. Onderliggende ziekte die de toediening van studie medicatie of de interpretatie van bijwerkingen bemoeilijkt volgens de onderzoeker

13. Medische conditie waar het gebruik van immuunsuppressieve medicatie voor nodig is (uitgezonderd zijn intranasale- of inhalatie corticosteroïden of systemische corticosteroïden in fysiologische dosis die niet hoger zijn dan 10mg/dag prednison of equivalent. Steroïden als premedicatie voor overgevoelighedsreacties zijn toegestaan)

14. Gebruik van andere studie medicatie 4 weken of vijfmaal de halfwaarde tijd van het middel voorafgaand aan start studie medicatie

15. Maligniteit in de afgelopen 2 jaar, anders dan urotheel cel carcinoom van de blaas, met een hoog risico op terugkeer (>10%). Patienten met een laag

risico prostaat carcinoom (stadium T1/T2a, Gleason score ≤ 6 en PSA ≤ 10 ng/mL) die nog geen behandeling hebben ondergaan en actieve surveillance krijgen, zijn geschikt voor inclusie.

16. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

17. Grote pelviene operatie binnen 4 weken voorafgaand aan inclusie, of de noodzaak tot een grote operatie tijdens de studie anders dan voor diagnostische doeleinden

18. Ernstige infectie binnen 2 weken voorafgaand aan inclusie, inclusief maar niet beperkt tot opname voor complicaties van een infectie, bacteriëmie of ernstige pneumonie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-03-2022
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Yervoy

Generieke naam: Ipilimumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2024
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2024
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	CTIS2024-512211-41-00
EudraCT	EUCTR2021-004420-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05200988
CCMO	NL78855.031.21