

CHemotherapie en Sequentiële ImmunoTherapie voor lokaal gevorderde urotheelkanker: de CHASIT-studie

Gepubliceerd: 25-04-2022 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516940-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het voordeel aantonen van sequentiële chemo-immunotherapie bij het verhogen van het aantal patiënten dat een pathologische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53642

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CHASIT

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

kanker van de blaas/bovenste urinewegen/urethra, Urotheelkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Merck, Merck Healthcare KGaA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: pathologische respons, radicale operatie, sequentiële chemo-immunotherapie met avelumab, urotheelkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het pathologische complete responspercentage (pCR), gedefinieerd als het percentage patiënten zonder resterende urotheelkanker in het chirurgische resectiemonster, stadium ypT0N0/ypTisN0.

Secundaire uitkomstmaten

Progressievrije, kankerspecifieke en algehele overleving na 24 maanden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De globale incidentie van urotheelkanker (UC) is ≥ 300.000 patie*nten/jaar en is goed voor 165.000 sterfgevallen/jaar. Patie*nten met lokaal gevorderde irresectabele, stadium cT4bNxM0 of klinisch klierpositieve, stadium cTxN1-N3M0, ziekte hebben een zeer slechte uitkomst. In geselecteerde gevallen is genezing echter nog steeds mogelijk, op voorwaarde dat: i) patie*nten een adequate respons op inductiechemotherapie ervaren en ii) daarna een operatie ondergaan met radicale verwijdering van de primaire tumor en alle locoregionale lymfeklieren. Niettemin is de overlevingskans op lange termijn bij deze patie*nten sterk afhankelijk van de pathologie van het resectiepreparaat; een minderheid van de patie*nten (15%) ervaart een complete pathologische respons (pCR), wat betekent dat er geen resterende kanker is. Patie*nten die een pCR ervaren, hebben een totale 5-jaarsoverleving van 70-80%. Omgekeerd hebben patie*nten met een resterende invasieve ziekte, stadium $\geq$ ypT2N0, of nodale metastasen, stadium $\geq$ ypN0, na inductiechemotherapie een totale 5-jaarsoverleving van slechts 20%. Er is dus een duidelijke on vervulde behoefte om de pCR-snelheid te verbeteren en daarmee de overleving van patie*nten met lokaal gevorderd irresectabel stadium cT4bNxM0 of klinisch klierpositief stadium cTxN1-3M0, UC van de blaas of bovenste urinewegen. Om in deze behoefte te voorzien, stellen we voor om een studie uit te voeren met inductiechemotherapie, die, bij afwezigheid van ziekteprogressie, wordt gevolgd door immunotherapie. Daarna ondergaan patie*nten een radicale operatie met

verwijdering van het aangetaste orgaan en locoregionale lymfeklieren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516940-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het voordeel aantonen van sequentiële chemo-immunotherapie bij het verhogen van het aantal patiënten dat een pathologische complete respons (pCR) bereikt bij radicale chirurgie bij patiënten met lokaal gevorderd irresectabel stadium cT4bNxM0 of klinisch klierpositief stadium cTxN1-N3M0, UC bij wie de ziekte geen progressie vertoonde tijdens of na voltooiing van platinabevattende chemotherapie.

Onderzoeksopzet

Een multicenter prospectief fase II niet-gerandomiseerd interventieonderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle proefpersonen krijgen drie kuren anti-PD-1 immunotherapie met avelumab in een concentratie van 800 mg q2w, gevolgd door radicale chirurgie met verwijdering van lymfeklieren en de primaire tumor.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen krijgen drie cycli avelumab 800 mg q2w, gevolgd door radicale chirurgie met lymfeklierdissectie binnen 4 tot 8 weken na dag 14 van de laatste cyclus van avelumab. De proefpersonen worden gevraagd toestemming te geven voor het afnemen van aanvullende bloed- en urinemonsters; maximaal 14 keer over twee jaar. Het verzamelen van extra bloed- en urinemonsters is gepland tijdens de bloedafname voor routinematige klinische zorg. In geval van ziekteprogressie tijdens de onderzoeksperiode, moeten proefpersonen een biopsie ondergaan van een vermoedelijke metastatische plaats voor bevestigende diagnostische doeleinden en wordt toestemming gevraagd om een extra monster voor onderzoeksdoeleinden te verzamelen. Verwacht wordt dat sequentiële chemo-immunotherapie, in termen van pCR-snelheid, effectiever is dan monotherapie met chemotherapie, wat de huidige standaardbehandeling is bij patiënten met lokaal gevorderd irresectabel stadium cT4NxM0 of klinisch klierpositief stadium cTxN1-N3M0 UC. De hypothese is dat de immuunprimende effecten van chemotherapie resulteren in een verbeterde respons wanneer sequentiële immunotherapie wordt toegediend. Bovendien vertaalt de selectie van UC-patiënten zonder progressieve ziekte na inductiechemotherapie zich in een grotere kans op voordeel in vergelijking met onderzoeken met all-comers. Bovendien is het toxiciteitsprofiel van immunotherapie anders dan dat van chemotherapie, maar in het algemeen is het minder toxisch met minder graad >3

bijwerkingen. Deelnemende centra kunnen op eigen initiatief een extra blaasbiopsie afnemen na het afronden van chemotherapie. Dit wordt afgesproken in overleg met het centrum aan de hand van de beschikbare capaciteit en mogelijkheden. Dit wordt bij de initiatie of op eigen verzoek van het centrum gedurende de studie besproken.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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. Leeftijd ≥ 18 jaar.
2. Histologisch bevestigd urotheelcarcinoom van de blaas, bovenste urinewegen of urethra; maximaal 50% afwijkende histologie is toegestaan.
3. Klinisch stadium cT4bNxM0 of cTxN1-N3M0 vastgesteld door bimanueel onderzoek onder anesthesie, CT-scan, MRI-scan of PET-CT-scan.
4. Ten minste stabiele ziekte na minimaal 3 of maximaal 4 cycli van inductiechemotherapie met cisplatine/carboplatine + gemcitabine volgens RECIST v1.1.
5. Fit en bereid om een **radicale operatie te ondergaan met verwijdering van het lymfekliersjabloon, inclusief alle aangetaste lymfeklieren en de primaire tumor.
6. Prestatiestatus van de WHO van 0-2.
7. Schriftelijke geïnformeerde toestemming.
8. Negatieve zwangerschapstest bij vrouwen die zwanger kunnen worden.
9. Adequate beenmergfunctie, waaronder:
 - A. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1.500/\text{mm}^3$ of $1,5 \times 10^9/\text{L}$;
 - B. Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$;
 - C. Hemoglobine $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$ (mogelijk getransfundeerd).
10. Adequate nierfunctie, gedefinieerd als geschatte creatinineklaring $\geq 30 \text{ ml/min}$ zoals berekend door de CKD-EPI eGFR.
11. Adequate leverfunctie, waaronder:
 - A. Totaal serum bilirubine $\leq 1,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN);
 - B. Aspartaataminotransferase (AST) en alanineaminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Overheersende ($\geq 50\%$) niet-urotheliale carcinoomhistologie in het diagnostische endoresectiemonster van de blaas, urethra of bovenste urinewegen.
2. Elke test op hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV) die wijst op een acute of chronische infectie.
3. Een geschatte creatinineklaring beoordeeld door de CKD-EPI eGFR van $< 30 \text{ ml/min}$.
4. Voorafgaande blootstelling aan immuungemedieerde therapie met uitsluiting van intravesicale instillaties van Bacillus-Calmette Gue*rin, inclusief maar niet beperkt tot andere anti-CTLA-4-, anti-PD-1-, anti-PD-L1- of anti-PD-L2-antilichamen.
5. Aanhoudende toxiciteit gerelateerd aan eerdere chemotherapie (graad >2 NCI CTCAE v5.0).
6. Een diagnose van een andere maligniteit binnen 2 jaar voorafgaand aan inclusie, met uitzondering van adequaat behandelde basaalcel- of plaveiselcelkanker of carcinoma in situ van de borst of van de baarmoederhals, laaggradige prostaatkanker op surveillance zonder plannen voor behandeling of prostaatkanker die adequaat is behandeld met prostatectomie of radiotherapie en momenteel geen tekenen van ziekte vertoont.
7. ≤ 2 cycli van inductie op platina gebaseerde chemotherapie ontvangen.
8. Ziekteprogressie tijdens of na inductie op platina gebaseerde chemotherapie, zoals beoordeeld door RECIST v1.1.
- 9.

Verre gemetastaseerde ziekte. 10. Eerdere bekkenbestralingstherapie. 11. Vrouwen die borstvoeding geven. 12. Bilateraal urotheelcarcinoom van de bovenste urinewegen. 13. Actieve auto-immuunziekte die kan verergeren bij toediening van een immunostimulerend middel. Patie*nten met diabetes type I, vitiligo, psoriasis of hypo- of hyperthyreoi*die die geen immunosuppressieve behandeling nodig hebben, komen in aanmerking. 14. Een van de volgende symptomen in de afgelopen 6 maanden: myocardinfarct, ernstige/instabiele angina, bypass-transplantaat van de kransslagader/perifere slagader, symptomatisch congestief hartfalen, cerebrovasculair accident, voorbijgaande ischemische aanval of symptomatische longembolie. 15. Actieve infectie die systemische therapie vereist. 16. Bekende ernstige overgevoelighedsreacties op monoklonale antilichamen (graad 3), een voorgeschiedenis van anafylaxie of ongecontroleerd astma (dwz 3 of meer kenmerken van astmasymptoomcontrole volgens het Global Initiative for Asthma 2015). 17. Bekende eerdere of vermoede overgevoeligheid voor avelumab. 18. Huidig gebruik van immunosuppressieve medicatie, BEHALVE het volgende: A. Intranasale, gei*nhaleerde, lokale steroi*den of lokale steroi*de-injecties (bijv. intra-articulaire injectie); B. Systemische corticosteroi*den in (equivalente) doses van maximaal 10 mg prednison; C. Steroi*den als premedicatie voor overgevoelighedsreacties (bijv. CT-scan premedicatie). 19. Diagnose van eerdere immunodeficie*ntie of orgaantransplantatie waarvoor immunosuppressieve therapie nodig is, of een bekende ziekte die verband houdt met het humaan immunodeficie*ntievirus (HIV) of het verworven immunodeficie*ntiesyndroom (AIDS). 20. Vaccinatie binnen 4 weken na de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling en tijdens het onderzoek is verboden, behalve voor toediening van gei*nactiveerde vaccins (bijvoorbeeld gei*nactiveerde griepvaccins) of mRNA-vaccins (bijvoorbeeld COVID-19-vaccins). 21. Andere ernstige acute of chronische medische aandoeningen, waaronder colitis, inflammatoire darmaandoeningen en pneumonitis; psychiatrische aandoening waaronder recente (in het afgelopen jaar) of actieve zelfmoordgedachten of -gedrag; of laboratoriumafwijkingen die het risico verbonden aan studiedeelname of toediening van een studiebehandeling kunnen verhogen of die de interpretatie van onderzoeksresultaten kunnen verstoren en, naar het oordeel van de onderzoeker, de patie*nt ongeschikt zouden maken voor deelname aan deze studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	27-02-2023
Aantal proefpersonen:	58
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bavencio
Generieke naam:	Avelumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	CTIS2024-516940-24-00
EudraCT	EUCTR2022-000514-33-NL
CCMO	NL80678.078.22