

fase1b-2 studie van Mitomycine-C / Capecitabine chemoradiotherapie gecombineerd met Ipilumimab en Nivolumab of Nivolumab monotherapie als blaas sparende curatieve behandeling voor spierinvasieve blaaskanker: de CRIMI studie.

Gepubliceerd: 23-05-2018 Laatste bijgewerkt: 07-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509460-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. * In de fase Ib-studie: om de haalbaarheid en veiligheid te beoordelen van de toevoeging van nivolumab en / of ipilimumab aan...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55840

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CRIMI

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)

Synoniemen aandoening

Spierinvasieve blaaskanker, T2-4M0 urotheel kanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, afdeling oncologie; afdeling radiologie; stichting 1973, Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: blaassparend, chemoradiatie, immunotherapie, spierinvasieve blaaskanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Toxiciteit (CTCAE 4.0)

Secundaire uitkomstmaten

totale overleving (OS)

totale overlevingskans (OS-snelheid)

responspercentage (RR)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Spierinvasief urotheelcelcarcinoom van de blaas is de meest voorkomende maligniteit van de urinewegen, maar de behandelingsmethoden zijn in de afgelopen 30 jaar nauwelijks geëvolueerd. De behandeling bestaat uit neo-adjuvante chemotherapie gevolgd door resectie van de blaas. Onlangs heeft curatieve orgaan sparende behandeling radicale resectie vervangen voor de meeste kankers waarbij chirurgie resulteert in verminking of functioneel verlies. Chemoradiatie (ChRT) heeft bijvoorbeeld radicale chirurgie in borstkanker, hoofd- en halstumoren, anale kanaalkanker, baarmoederhalskanker en longkanker grotendeels vervangen. Studies voor orgaanpreservatie met ChRT bij rectale kanker en slokdarmkanker worden uitgevoerd. De blaas is een van de laatste functionele organen waar bij invasieve kanker radicale chirurgie nog steeds wordt bepleit als de behandeling van eerste keus, hoewel chirurgie verminking en functioneel verlies tot gevolg heeft. Hoewel er geen

gerandomiseerde studies zijn waarin de blaassparende behandeling (BST) op basis van ChRT wordt vergeleken met een radicale cystectomie, vertoont een groot aantal vergelijkende onderzoeken vergelijkbare overlevings- en locoregionale controlecijfers van beide modaliteiten, waarbij 75% van de patiënten een functionele blaas na chemoradiatie behield.

Verschillende ontwikkelingen hebben geleid tot de verbeterde resultaten van BST. Ten eerste heeft het combineren van gelijktijdige chemotherapie met radiotherapie de locoregionale controle aanzienlijk verbeterd. Ten tweede hebben verbeterde bestralingstechnieken geresulteerd in verminderde toxiciteit en hebben die het mogelijk gemaakt om alsnog een cystectomie te doen in het geval er een lokaal recidief optreedt. Ten derde is de belangrijkste oorzaak van falen na cystectomie of BST nog steeds de aanwezigheid van een niet-detecteerbare micrometastatische ziekte op het moment van behandeling, wat enkele jaren later tot verre metastasen leidt. Op basis van deze feiten is het de vraag of BST chirurgische resectie zou moeten vervangen als eerste voorkeursbehandeling, waarbij de cystectomie een reddende optie blijft in geval van een lokaal recidief.

Urotheliaalcelcarcinoom van de blaaskanker is een immunogene tumor. Immunotherapie met Bacillus Calmette-Guerin (BCG) bij patiënten met oppervlakkig urotheelcarcinoom vermindert het risico op lokaal recidief met 60% en kan leiden tot 5-jaarsoverlevingspercentages van 90% bij patiënten met unifocale tumoren. Bij spierinvasief urotheelcarcinoom is de aanwezigheid van CD8+ tumor-infiltrerende lymfocyten (TIL's) gecorreleerd met een goede prognose. In een recente studie hadden patiënten met gevorderde urotheelkanker (pT2, pT3 of pT4) en hogere aantallen CD8-TIL's in de tumor een betere ziektevrije overleving ($P < 0,001$) en totale overleving ($P = 0,018$) dan patiënten met vergelijkbare in stadium gehouden urotheelcarcinoom en minder intratumorale CD8-TIL's. Actieve immunotherapeutische strategieën worden onderzocht in uitgezaaide blaaskanker patiënten en tonen aan dat immuun- en antitumorreacties kunnen worden geïnduceerd.

Onlangs hebben verschillende preklinische studies aangetoond dat de combinatie van RT en gerichte PD-1 / PD-L1-therapie cytotoxische T-cellen activeert, myeloïde afgeleide suppressorcellen vermindert en een abscopale respons induceert. Op basis van deze resultaten testen tal van lopende klinische trials momenteel de combinatie van gerichte PD-1 / PD-L1-therapie en RT. Daarnaast deze immunotherapie veelbelovende responscijfers opgeleverd bij patiënten met gemetastaseerde blaaskanker. Op basis van al het bovenstaande, is onze hypothese dat het gelijktijdig combineren van chemoradiatie en immunotherapie de locoregionale controlepercentages van BST met ChRT verder kan verbeteren.

Bovendien zullen naar verwachting verscheidene grote fase-3-onderzoeken die adjuvante anit PD-1 / PD-L1-therapie na cystectomie testen, in de komende 5-10 jaar rapporteren. Preklinische rapporten wijzen er echter op dat immunotherapie in de adjuvante setting mogelijk suboptimaal is in vergelijking met de setting waarbij de primaire tumor nog aanwezig is in het lichaam. Daarom kan gelijktijdige immunochemo-straling ook leiden tot verbeterde overlevingscijfers van blaaskanker bij verre metastasen in vergelijking met adjuvante

immunotherapie na resectie van de tumor. Het is niet ondenkbaar dat tegen de tijd dat de bovengenoemde adjuvante studies rapporteren, BST de nieuwe standaard voor de behandeling van blaaskanker is.

Op basis van al het bovenstaande is het fase-2-deel van deze studie bedoeld om een voorlopige beoordeling te maken van de werkzaamheid van BST met *immuno-chemoradiatie* in een fase-2-extensiecohort, voorafgegaan door een dosis-escalatie in een fase 1b-deel. Om de toxiciteit te minimaliseren, zal de radiosensitisatie worden gedaan met Mitomycine-C (MMC) en capecitabine (CAPE) chemotherapie. Deze chemotherapie combineert werkzaamheid met een uitstekend veiligheidsprofiel en maakt het mogelijk voor patiënten met een verminderde nierfunctie om in aanmerking te komen voor ChRT.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509460-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

* In de fase Ib-studie: om de haalbaarheid en veiligheid te beoordelen van de toevoeging van nivolumab en / of ipilimumab aan MMC / capecitabine chemoradiatie van de blaas.

* In de fase II-studie: om de impact te beoordelen van de toevoeging van nivolumab en / of ipilimumab aan MMC / capecitabine chemoradiatie van de blaas op ziektevrije overleving (DFS) en ziektevrije overlevingspercentage (DFS-snelheid).

* om de toxiciteit te beoordelen

Onderzoeksopzet

Dit is een single center fase 1b / 2, open-label studie in twee fasen met MMC / Capecitabine ChRT gecombineerd met nivolumab-monotherapie of nivolumab en ipilimumab-combinatietherapie bij volwassenen (> 18 jaar) met niet-gemetastaseerde spierinvasieve blaaskanker die in aanmerking komen voor ChRT met curatieve intentie.

De studie zal patiënten includeren met niet-gemetastaseerde histologisch bevestigde spierinvasieve blaaskanker, die ofwel hun blaasfunctie willen behouden of niet in aanmerking komen voor cystectomie. Patiënten moeten worden gestadieert met CT-beeldvorming van de thorax, de buik en het bekken. FDG PET / CT kan worden gebruikt in plaats van CT. In geval van onzekerheid over potentiële metastatische locaties kan aanvullende beeldvorming of biopsies worden uitgevoerd volgens lokale richtlijnen. In geval van stadiering met FDG-PET / CT zijn maximaal 3 metastatische bekkenlymfeknopen toegestaan, op voorwaarde dat verre metastasen afwezig zijn en de verdachte lymfklieren zich onder de gemeenschappelijke iliacale slagaders bevinden en veilig in het stralingsveld kunnen worden opgenomen. Patiënten moeten voldoende orgaanfunctie en prestatiestatus WHO 0-1 hebben om ChRT te ontvangen. Patiënten die neo-adjuvante chemotherapie hebben gekregen mogen niet deelnemen aan de studie.

In het fase-1b deel van het onderzoek zullen we maximaal 30 patiënten includeren in 3 dosis escalatie cohorten, met een maximum van 10 patiënten per behandelingsregime, om het optimale regime te bepalen op basis van het optreden van dosisbeperkende toxiciteiten. In het fase-2 deel van de studie zullen we nog eens 20 proefpersonen inschrijven op het regime waarvan is vastgesteld dat ze optimaal zijn in het fase-1b-deel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In het fase-1b deel van het onderzoek zullen we maximaal 30 patiënten worden geïncludeerd met een maximum van 10 patiënten per behandelingsregime, om het optimale regime te bepalen op basis van het optreden van dosisbeperkende toxiciteiten. • Regime A: immunotherapie (week (w) 1-w12) bestaat uit nivolumab 480mg (vaste dosis), op dag (d) 1, d29 en d57 (w1, w4, w8). • Regime B: immunotherapie (w1-w12) bestaat uit ipilimumab 1 mg / kg samen met Nivolumab 3 mg / kg op d1, d22, d43 en d64 (w1, w3, w6, w9) • Regime-C: immunotherapie (w1-w12) bestaat uit ipilimumab 3 mg / kg en nivolumab 1 mg / kg op d1, d22, d43 en d64 (w1, w3, w6, w9). Alle patiënten zullen worden behandeld met een stralingsdosis van 40 Gy in 20 fracties van 2 Gy voor de gehele blaas en de bekkenlymfeknopen, met een gelijktijdig geïntegreerde versterking van 15 Gy in 20 fracties van 0,75 Gy tot het primaire tumorgebied. Alle patiënten ontvangen MMC 12 mg / m² IV op dag 1 van bestraling en capecitabine 750 mg / m² op elke dag van bestralingstherapie als radiosensitizers. Deze standaard ChRT wordt gecombineerd met één van de drie immunotherapie-regimes van week 1 tot en met week 12. Alle patiënten ontvangen adjuvante immunotherapie van week 5-12. Voor alle patiënten is het optioneel om door te gaan met een aanvullende dosis nivolumab 480 mg vaste dosis elke 4 weken na de cystoscopie tot 1 jaar. In het fase-2 deel van de studie zullen we nog eens 20 proefpersonen inschrijven op het regime waarvan is vastgesteld dat ze optimaal zijn in het fase-1b-deel.

Inschatting van belasting en risico

De extra risico's voor studiedeelnemers in vergelijking met de standaard behandeling bestaan uit blootstelling aan nivolumab en ipilimumab, resulterend in auto-immune bijwerkingen. Deze bijwerkingen kunnen worden behandeld met een korte kuur met hoge doses corticosteroïden. Het voordeel van de toevoeging van nivolumab en ipilimumab is het potentieel van deze immunotherapeutica om in combinatie met radiotherapie een systemische immune reactie te genereren, die de micrometastaten op afstand kan zou kunnen eradiceren en daardoor de kans op afstandsmetastasevorming zou kunnen verminderen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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 In staat om schriftelijk toestemming te geven voor deelname aan het onderzoek.
- 2 ≥ 18 jaar op het moment van het verlenen van toestemming.
- 3 Patient opteert voor blaassparende behandeling
- 4 Moet transurethrale biopsie van de blaastumor, binnen 35 dagen voor de geplande startdatum van de behandeling, hebben ondergaan. Histologisch bevestigde diagnose van spierinvasief T2-T41, N0-1, M0 urotheelcelcarcinoom van de blaas.
- 5 Moet, indien veilig geacht door de uroloog, een zo radicaal mogelijke transurethrale resectie van de blaastumor hebben ondergaan 35 dagen voorafgaand aan de behandeling.
- 6 Patienten met tumoren van gemengde urotheel/niet urotheliale histologie zijn

- toegestaan maar urotheelcel carcinoom moet de predominant aanwezig zijn.
- 7 Opteren voor Chemoradiatie als behandeling
 - 8 een performance status van 0 of 1 op de ECOG performance schaal.
 - 9 een blaas toegankelijk voor cystoscopie in het kader van follow-up
 - 10 Voldoende orgaan functie voor de studiebehandeling. Screenend laboratorium onderzoek met 28 dagen voor registratie zijn verricht.
 - 11 Deelnemers mogen niet zwanger zijn.
 - 12 Vrouwelijke patienten van vruchtbare leeftijd dienen adequate anticonceptiva te gebruiken gedurende de studie tot 5 maanden na de laatste dosis van de studiemedicatie.
 - 13 Mannelijke patienten dienen adequate anticonceptiva te gebruiken gedurende de studie tot 7 maanden na de laatste dosis van de studiemedicatie.
 - 14 patienten geven toestemming voor het gebruiken van tumorweefsel, bloed en urine voor onderzoeksdoeleinden zoals omschreven in het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1 DPD deficiëntie
- 2 gelijktijdige extravesciale (urethra, ureter of nierbekken) aanwezigheid van urotheelcelcarcinoom. Patienten met urotheelcelcarcinoom in de urethra prostatica mogen deelnemen indien de de lokatie veilig in het bestralingsveld kan worden meegenomen
- 3 Voorgeschiedenis van uitgebreid of multifocaal carcinom in situ
- 4 aanwezigheid van afstandsmetastasen op CT of FDG PET/CT voorafgaand aan de studie. Tot 3 metastatische lymfeklieren in het bekken, onder de arteria iliaca communis, zijn toegestaan indien deze in het bestralingsveld mee kunnen worden genomen.
- 5 Lymfeklierdissectie in het bekken in voorgeschiedenis
- 6 Radiotherapie op het bekken in voorgeschiedenis
- 7 Eerdere intraveneuze chemotherapie of radiotherapie in het kader van blaaskanker. Intravesicale spoelingen met BCG of MMC zijn wel toegestaan.
- 8 Ongeschikt voor MMC/capecitabine chemoradiatie op basis van comorbiditeit
- 9 Momenteel deelnemend aan onderzoek en ontvangt onderzoekstherapie of heeft deelgenomen aan een onderzoek en ontving een onderzoeksbehandeling of gebruikte een onderzoeksapparaat binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van de behandeling. Een uitzondering is onderzoek naar fiducials die gericht zijn op het verbeteren van de positionele stabiliteit gedurende de radiotherapie. Het gebruik hiervan is toegestaan.
- 10 Heeft een diagnose van immunodeficiëntie of ontvangt meer dan 10 mg prednison (of equivalent) systemische steroïdentherapie of een andere vorm van immunosuppressieve therapie binnen 14 dagen voorafgaand aan de registratie van de patiënt. Vervangende steroïden in het kader van bijnier insufficiëntie.
- 11 Bekende voorgeschiedenis met actieve TBC
- 12 Overgevoeligheid voor nivoluman en/of ipilimumab

13 Voorafgaande of gelijktijdige bekende andere maligniteit tenzij ziektevrij gedurende 5 jaar. Uitzonderingen zijn basaalcelcarcinoom van de huid of plaveiselcelcarcinoom van de huid waarvoor potentieel curatieve therapie ondergaan is of in situ baarmoederhalskanker, bij mannen stadium T1a goed gedifferentieerd prostaatcarcinoom (Gleason = 3 + 3, PSA <5).

14 voorgeschiedenis van autoimmuunziekte, Stevens-Johnson syndroom, Guillain-Barre. Uitzonderingen zijn: autoimmuun hypothyreoidie waarvoor stabiel thyroïd hormoon suppletie en goed ingestelde diabetes mellitus type 1.

15 Bekende voorgeschiedenis van actieve, niet infectieuze pneumonitis

16 Actieve infectie waarvoor systemische behandeling noodzakelijk

17 Heeft een voorgeschiedenis van of huidige aandoening, therapie of laboratoriumafwijking die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren, de deelname van de patiënt gedurende de volledige duur van de proef zou kunnen verstoren of dat het naar mening van de onderzoeker niet in het belang van de deelnemer is om deel te nemen.

18 Bekende voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte of middelen abuses die medewerking aan het onderzoek in de weg kunnen staan.

19 Zwangerschap, borstvoeding of verwachten een kind te verwekken gedurende de studie tot 120 dagen na de laatste dosis van de studiemedicatie

20 eerdere behandeling met anti-PD-1, anti-PD-L1 of anti-PD-L2 middel

21 HIV infectie met PCR detecteerbare viral load. HIV 1/2 seropositiviteit zonder PCR detecteerbare virale load is toegestaan

22 Active hepatitis B of hepatitis C infectie

23 Ontvangen van een levend vaccin binnen 30 dagen na geplande start van de studietherapie. Opmerking: seizoensgebonden influenzavaccins voor injectie zijn over het algemeen geïnactiveerde griepvaccins en zijn toegestaan; echter intranasale influenzavaccins (bijv. Flu-Mist®) zijn levende verzwakte vaccins en zijn niet toegestaan

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:	21-01-2019
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mitomycine-C
Generieke naam:	Mitomycine-C
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xeloda
Generieke naam:	Capecitabine
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:	23-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	23-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
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

ID: 28813

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register

CTIS

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

CTIS2023-509460-19-00

EUCTR2017-004751-23-NL

NCT03844256

NL64149.018.18