

Een fase 1B studie om de veiligheid en effectiviteit van combinatie immuuntherapie voorafgaand aan het verwijderen van de tumor te onderzoeken bij patiënten met een urineweg tumor (NABUCCO)

Gepubliceerd: 10-10-2017 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

- In deze fase 1B studie willen wij onderzoeken of de combinatie anti-PD1/anti-CTLA-4 veilig is voorafgaand aan het verwijderen van de blaas (cohort 1) Secundaire doelstellingen:- Ontleden van de tumormicro-omgeving van urotheelkankers voor en na...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55844

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NABUCCO

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

urotheel carcinoom, Urotheel kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: BMS, Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immuuntherapie, kanker, neo-adjuvant, urotheel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid: We bepalen het aantal patienten dat de operatie ondergaat <12 weken (cohort 1)

Secundaire uitkomstmaten

Translationeel: Pre/post immuuntherapie weefselonderzoek

Translational: Effect van immuuntherapie op het (dys)functioneren van T cellen in de tumor; relatie van de ontwikkeling in ctDNA als voorspeller van respons

Effectiviteit: Percentage pathologische complete response (pCR) bij operatie

Veiligheid: Bepaling $\geq$ grade 3 immune-related toxiciteit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoog risico blaaskanker heeft een zeer hoge kans op terugkeer van de ziekte na de operatie. Cisplatin bevattende chemotherapie geeft slechts 5% winst op de OS in de neo-adjuvante setting. Een behoorlijk deel van de patienten mag vanwege de verminderde nierfunctie of gehoor geen cisplatin bevattende chemo krijgen. Immuuntherapie zou een optie kunnen zijn voor deze patienten. In de

gemetastaseerde setting heeft anti-PD-L1 immuuntherapie een response rate van 15% laten zien, soms samengaan met aanhoudende response. Om de activatie van T cellen te vergroten wordt anti-CTLA4 toegevoegd aan anti-PD1 immuuntherapie. In de gemetastaseerde setting lijkt de response kan bij urotheelcel carcinoom groter te zijn. In de neo-adjuvante setting weten we dit niet, maar net als in melanoom vermoeden wij dat dit de response kans kan vergroten. Om de toxiciteit te verminderen passen wij een sequentieel schema toe. In melanoom blijkt ons schema het minst toxisch te zijn.

Het eerste deel van de studie (cohort 1: 24 patienten) is ondertussen afgerond. In dit eerste deel van de NABUCCO studie (cohort 1) zagen we bij 19 van de 24 proefpersonen een verkleining van de tumor, en 11 van de 24 hadden helemaal geen tumor meer. 10 van de 24 proefpersonen een of meer ernstige bijwerkingen (Die meestal wel goed te behandelen waren). In totaal konden 23 van de 24 proefpersonen veilig worden geopereerd als er voorafgaand aan de operatie werd behandeld met Ipilimumab en Nivolumab. Bij 1 van de 24 proefpersonen vond de operatie vanwege bijwerkingen een maand later plaats. De operatie verliep zonder problemen.

Doel van het onderzoek

- In deze fase 1B studie willen wij onderzoeken of de combinatie anti-PD1/anti-CTLA-4 veilig is voorafgaand aan het verwijderen van de blaas (cohort 1)

Secundaire doelstellingen:

- Ontleden van de tumormicro-omgeving van urotheelkankers voor en na combinatie-immunotherapie met behulp van gemultiplexte immunohistochemische methoden en transcriptionele profielen
- Test de werkzaamheid van preoperatieve ipilimumab - nivolumab in cohort 1 (gesequenced ipilimumab/nivolumab), cohort 2a (ipi 3 mg/kg en nivo 1 mg/kg) en cohort 2b (ipi 1 mg/kg en nivo 3 mg/kg). De werkzaamheid wordt gedefinieerd als pCR-snelheid bij resectie.
- Geef een schatting van $\geq$ graad 3 immuungerelateerde toxiciteit in de ipi3/nivo1- en ipi1/nivo3-cohorten
- Onderzoek hoe de (dys)functionele toestand van de tumorspecifieke T-cellen wordt gewijzigd door gesequenced combinatietherapie.

Onderzoeksopzet

Fase 1b multicenter studie voor patiënten met hoog risico resectabele urotheelcel kanker

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cohort 1: -Dag 1: Ipilimumab 3 mg/kg -Dag 22: Ipilimumab 3 mg/kg + Nivolumab 1 mg/kg -
Dag 43: Nivolumab 3 mg/kg -Dag 57-71: Operatie Cohort 2a -Ipilimumab 3 mg/kg, days 1 and
22 -Nivolumab 1 mg/kg, days 1 and 22, followed by Nivolumab 3 mg/kg at day 43 -Radical
cystectomy or nefro/ureterectomy with appropriate lymph node dissection, day 56-84 Cohort
2b -Ipilimumab 1 mg/kg, days 1 and 22 -Nivolumab 3 mg/kg, days 1 and 22, followed by
Nivolumab 3 mg/kg at day 43 -Radical cystectomy or nefro/ureterectomy with appropriate
lymph node dissection, day 56-84.

Inschatting van belasting en risico

Gemetastaseerd urotheelcel carcinoom is een agressieve ziekte, met een mediane overleving van 15 maanden wanneer er wordt behandeld met chemotherapie. Patienten met hoog risico resectabele urotheelcel kanker hebben een hoge recidief kans, en 65-90% sterft door gemetastaseerde ziekte. Cisplatin bevattende chemo heeft slechts een minimale winst op OS (5%) met een behoorlijke kans op toxiciteit. De behandeling met Ipi/Nivo lijkt beter te werken dan anti-PD-1 alleen (CHECKMATE 032), en uit studies is gebleken dat de toxiciteit goed te managen is. Uit eerste lijn studies met atezoluzimab voor UCC lijkt anti-PD-L1 beter te werken dan in de tweede lijn. Daarom is de gedachte dat het mogelijk nog beter werkt in de periode rondom de operatie. Ipilimumab is veilig gebleken in de periode voorafgaand aan de operatie. Voor Ipi/Nivo is dat niet geheel duidelijk, maar melanoom studies laten zien dat de combinatie in een sequenteel schema veilig en effectief is gebleken. Hetzelfde werd gevonden in cohort 1 van de NABUCCO. Toxiciteit is goed te behandelen met predinison en biologicals indien nodig. Voor mensen die geen cisplatin mogen hebben of dit niet willen proberen is de combinatie immuuntherapie een goede behandeloptie.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX

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)

Hoogrisico urotheelkanker (bovenste urinewegen ook), gedefinieerd als stadium III UC:

- cT3-4aN0M0 OR
- $\geq$ T1-4aN1-3M0
- Patienten die neo-adjuvant/inductie cisplatin-bevattende chemotherapie afwijzen of bij patiënten waarbij cisplatin niet geïndiceerd/gepast is
- Leeftijd > 18 jaar
- WHO performance score 0 of 1
- Screening laboratorium uitslagen voldoen aan het volgende: WBC $\geq 2.0 \times 10^9/L$, Neutrophils $\geq 1.0 \times 10^9/L$, Platelets $\geq 100 \times 10^9/L$, Hemoglobin ≥ 5.5 mmol/L, GFR > 30 ml/min, AST $\leq 2.5 \times$ ULN, ALT $\leq 2.5 \times$ ULN, Bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN
- Negatieve zwangerschapstest 2 weken voorafgaand aan cyclus 1 voor potentieel vruchtbare vrouwelijke patienten

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geen hoog risico resectabel urotheelcel carcinoom
- Cisplatin behandeling voor blaaskanker voorafgaand aan de studie, met uitzondering van chemoradiatie
- Patienten met actieve episodes van een autoimmuunziekte in voorgeschiedenis in de afgelopen 2 jaar, met uitzondering van diabetes mellitus, goed behandelde hypo/hyperthyreoïdie, vitiligo, psoriasis of andere milde huidaandoeningen

kunnen toch meedoen

- Eerdere CTLA-4 of PD-1/PD-L1 behandeling voorafgaand aan studie
- Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
- voorgeschiedenis met Human Immunodeficiency Virus (HIV), positieve testuitslag Hepatitis B surface antigen of voor Hepatitis C RNA, active tuberculose, of andere actieve infecties die actieve behandeling behoeven bij inclusie
- Patienten bij wie een colonsegment nodig wordt geacht voor een urostoma

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-02-2018
Aantal proefpersonen:	54
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:	10-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
EudraCT	EUCTR2017-003831-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03387761
CCMO	NL62511.031.17