

Een fase 3-, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek van nivolumab in combinatie met intravesicaal BCG versus BCG alleen (de zorgstandaard) bij deelnemers met hoog-risico, niet-spierinvasieve blaaskanker die persistent is of recidiveert na behandeling met BCG

Gepubliceerd: 13-01-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primaire doelstelling Vergelijken van de event-vrije overleving door de pathologische beoordelingscommissie (PRC) van nivolumab plus BCG versus BCG alleen bij alle gerandomiseerde deelnemers EFS, gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50043

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA209-7G8

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Blaaskanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Bristol Myers Squibb International Corporation; Pharmaceutical company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BCG, Blaaskanker, Nivolumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Vergelijken van de EFS door PRC van nivolumab plus BCG versus BCG alleen bij alle gerandomiseerde deelnemers.

EFS, gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot een van de volgende gebeurtenissen: recidief (TaHG, T1 of CIS) of ziekteprogressie of overlijden ongeacht de oorzaak. Voor deelnemers met CIS (+/- papillaire ziekte) bij inschrijving in het onderzoek, wordt een gebrek aan volledige respons van de CIS-component bij de beoordeling na 13 weken als een event beschouwd.

Secundaire uitkomstmaten

1. Vergelijken van de WFS van nivolumab plus BCG versus BCG alleen bij alle gerandomiseerde deelnemers

WFS, gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot progressie tot spierinvasieve ziekte, cystectomie, systemische chemotherapie, radiotherapie of overlijden ongeacht de oorzaak.

2. Vergelijken van de OS van nivolumab plus BCG versus BCG alleen bij alle gerandomiseerde deelnemers

OS, gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot overlijden ongeacht de oorzaak.

3. Evalueren van de CRR bij de eerste ziektebeoordeling (week 13) bij alle gerandomiseerde deelnemers met CIS (+/- papillaire ziekte) bij inschrijving in het onderzoek op behandelingsgroep (nivolumab plus BCG en BCG alleen)

CRR, gedefinieerd als het aandeel deelnemers met CIS (+/- papillaire ziekte) bij inschrijving in het onderzoek die ziektevrij zijn bij de eerste ziektebeoordeling.

4. Evalueren van de duur van de respons (DoR - Duration of Response) bij alle gerandomiseerde deelnemers met CIS (+/- papillaire ziekte) bij inschrijving in het onderzoek die CRR bereikten bij de eerste ziektebeoordeling op behandelingsgroep (nivolumab plus BCG en BCG alleen)

DoR is beperkt tot deelnemers met CIS (+/- papillaire ziekte) bij inschrijving in het onderzoek die ziektevrij zijn bij de eerste ziektebeoordeling, en wordt gedefinieerd als de tijd tussen de datum van de eerste CR tot de datum van het eerste gedocumenteerde recidief, progressie of overlijden ongeacht de oorzaak.

5. Beschrijven van de veiligheid en verdraagbaarheid van nivolumab plus BCG en BCG alleen bij alle behandelde deelnemers

Algemene veiligheid en verdraagbaarheid worden gemeten aan de hand van de incidentie van AE's, SAE's, AE's die tot stopzetting leiden, IMAE's, overlijdens en laboratoriumafwijkingen en veranderingen ten opzichte van de baseline.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Blaaskanker is wereldwijd de negende meest voorkomende kanker. Ongeveer 75% tot 80% van alle blaaskankers die zich aandienen als oppervlakkige, niet-spierinvasieve ziekte, terwijl de resterende 20% tot 25% spierinvasief of metastatisch zijn op het moment van aandiening. De initiële behandeling voor patiënten met niet-spierinvasieve blaaskanker (NMIBC - Non-Muscle Invasive Bladder Cancer) omvat transurethrale resectie van de blaastumor (TURBT). Tijdens deze ingreep verwijdert de chirurg de tumor in de blaas via de urethra. De urethra is de buis die urine van de blaas naar de buitenkant van het lichaam transporteert. Intravesicale BCG is de zorgstandaard (SOC - Standard Of Care) geworden als adjuvante behandeling voor patiënten met hoog-risico NMIBC na TURBT. Bij intravesicale therapie brengt de arts het vloeibare medicijn (in dit geval BCG) rechtstreeks in de blaas, in plaats van het middel via de mond te geven of in het bloed te injecteren. Ondanks het erkende voordeel van BCG-behandeling bij deze patiëntenpopulatie, is recidief van de tumor (wanneer de kanker terugkomt) en ziekteprogressie (wanneer de kanker erger wordt) binnen 5 jaar na BCG-inductie en -onderhoud niet ongewoon. Hoewel sommige patiënten op een tweede inductiekuur reageren, levert een behandeling met BCG na 2 inductiekuren geen aanvullend klinisch voordeel op.

Er is een belangrijke onvervulde behoefte bij patiënten met persistentie of recidief van hoog-risico NMIBC die niet niet-reagerend op BCG zijn. Nieuwe therapieën zijn nodig om de recidiveersnelheid, cystectomie (algehele verwijdering van de blaas) en progressie tot gemetastaseerde ziekte te reduceren.

Er is bewijs voor de werkzaamheid van nivolumab bij urethrakanker en proof of concept voor PD-1-remming bij NMIBC:

- Bij gemetastaseerde urethrakanker heeft nivolumab als monotherapie versnelde goedkeuring gekregen in de VS voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde urethrakanker die ziekteprogressie hadden tijdens of na platina-bevattende chemotherapie, of die ziekteprogressie hadden binnen 12 maanden na neoadjuvante of adjuvante behandeling met platina-bevattende chemotherapie. Het middel heeft goedkeuring gekregen in de EU voor de behandeling van lokaal geavanceerde niet-resecteerbare of gemetastaseerde urethrakanker bij volwassenen na het falen van eerdere platinabevattende therapie. Raadpleeg de huidige voorschrijfinformatie voor nivolumab (Opdivo*) voor meer informatie.
- Voor NMIBC komt voorlopig bewijs van klinische activiteit van PD-1-remming uit het onderzoek Keynote-057, een onderzoek met één behandelingsgroep met pembrolizumab bij deelnemers met NMIBC die niet reageren op BCG. In de tussentijdse analyse van dit onderzoek was het responspercentage van CIS (carcinoma in situ)-deelnemers behandeld met pembrolizumab als monotherapie 39% in maand 3, met 80,2% van de deelnemers met een volledige duur van > 6 maanden.³ Het veiligheidsprofiel was consistent met het profiel van pembrolizumab bij tumortypen. Deze gegevens zijn klinisch significant in een groep deelnemers waarvoor geen doeltreffende intravesicale of systemische behandelingsopties beschikbaar zijn, en cystectomie de SOC is.

Intravesicale BCG resulteert in tumorontsteking en nivolumab verbetert de T-celactiviteit in de tumor; de combinatie van BCG met nivolumab biedt daarom het potentieel voor een verbeterde respons van de tumor op immunotherapie. Dit onderzoek heeft als doel aan te tonen dat behandeling met nivolumab in combinatie met intravesicaal BCG de event-vrije overleving (EFS) verbetert versus intravesicale BCG alleen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

Vergelijken van de event-vrije overleving door de pathologische beoordelingscommissie (PRC) van nivolumab plus BCG versus BCG alleen bij alle gerandomiseerde deelnemers EFS, gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot een van de volgende gebeurtenissen: recidief (TaHG, T1 of CIS) of ziekteprogressie of overlijden ongeacht de oorzaak. Voor deelnemers met carcinoma in situ (+/- papillaire ziekte) bij inschrijving in het onderzoek, wordt een gebrek aan volledige respons van de CIS-component bij de beoordeling na 13 weken als een event beschouwd.

Aanvullende klinische eindpunten zijn onder meer verslechteringsvrije overleving (WFS - Worsening-Free Survival), volledige respons (CRR - Complete Response Rate) bij patiënten met carcinoma in situ (CIS) en algehele overleving (OS - Overall Survival). Aanvullende doelstellingen van het onderzoek omvatten de karakterisering van de veiligheid en verdraagbaarheid, farmacokinetiek,

potentiële voorspellende biomarkers en veranderingen in door patiënten gerapporteerde resultaten voor de kwaliteit van leven-vragenlijst

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3-, gerandomiseerd, dubbelblind, internationaal, multicenter onderzoek van nivolumab in combinatie met BCG versus nivolumab-placebo met BCG bij volwassen deelnemers met hoog-risico NMIBC die persistent is of recidiveert na behandeling met BCG en die niet voldoen aan de kwalificatie niet-reagerend op BCG.

Deelnemers worden toegewezen aan 1 van 2 behandelingsgroepen (Groep A en Groep B). Toewijzing van de behandeling is gebaseerd op 3 stratificatiefactoren die worden gebruikt voor de randomisatie:

1. Ziektestatus door PRC:
2. Tijd vanaf de laatste dosis BCG tot hoog-risico NMIBC-recidief door onderzoeker:
3. Beoogde BCG-stam:

Verwacht wordt dat ongeveer 700 deelnemers in een verhouding van 1:1 zullen worden gerandomiseerd naar 1 van 2 behandelingsgroepen. Uitgaande van een screeningfoutenpercentage van 20% wordt geschat dat ongeveer 875 deelnemers met persistente of recidiverende hoog-risico NMIBC na voorafgaande BCG-behandeling zullen worden ingeschreven.

Deelnemers ontvangen:

- Groep A: Nivolumab in een vlakke dosis van 480 mg intraveneus (IV) elke 4 weken gedurende maximaal 24 maanden (104 weken) en intravesicale BCG (inductie) wekelijks gedurende 6 weken gevolgd door een onderhoudsdosis intravesicale BCG wekelijks gedurende 3 weken na 3, 6, 12, 18, 24, 30 en 36 maanden
- Groep B: Nivolumab-placebo IV elke 4 weken gedurende 24 maanden (104 weken) en intravesicale BCG (inductie) wekelijks gedurende 6 weken gevolgd door een onderhoudsdosis intravesicale BCG wekelijks gedurende 3 weken na 3, 6, 12, 18, 24, 30 en 36 maanden

De dosis BCG die wordt gebruikt voor elke wekelijkse intravesicale behandeling zal gebaseerd zijn op de huidige voorschrijfinformatie voor de specifieke BCG-stam en het toegediende preparaat. Deze kan variëren omdat de BCG-stam en/of het toegediende preparaat kan variëren op basis van geografische regio. BCG wordt aan de volledige dosis toegediend.

De behandelingsperiode eindigt wanneer de deelnemer de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling (nivolumab/nivolumab-placebo of BCG) heeft gekregen of 3 jaar onderzoeksbehandeling voltooit.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De medische interventies zijn behandeling met nivolumab, nivolumab-placebo en BCG. Nivolumab wordt geleverd door de opdrachtgever, maar de placebo of BCG niet. Patiënten

worden willekeurig toegewezen aan een van de volgende behandelingen: • Behandeling A: Nivolumab in een vlakke dosis van 480 mg intraveneus (IV) elke 4 weken gedurende maximaal 24 maanden (104 weken) • Behandeling B: Overeenkomstig placebo elke 4 weken gedurende maximaal 24 maanden (104 weken) BCG wordt wekelijks toegediend gedurende de eerste 6 weken van de behandeling (inductie) en vervolgens wekelijks gedurende 3 weken 3, 6, 12, 18, 24, 30 en 36 maanden na de eerste behandeling (onderhoud). De dosis BCG die wordt gebruikt voor elke wekelijkse intravesicale behandeling zal gebaseerd zijn op de huidige voorschrijfinformatie voor de specifieke BCG-stam en het toegediende preparaat. Deze kan variëren omdat de BCG-stam en/of het toegediende preparaat kan variëren op basis van geografische regio. BCG wordt aan de volledige dosis toegediend. De behandelingsperiode eindigt wanneer de deelnemer de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling (nivolumab/nivolumab-placebo of BCG) heeft gekregen of 3 jaar onderzoeksbehandeling voltooit.

Inschatting van belasting en risico

In het kader van het onderzoek wordt van de patiënten verwacht dat ze meerdere bezoeken aan de kliniek afleggen, waar de volgende procedures worden verricht: lichamelijk onderzoek, meting van de vitale functies, bloedtests voor beoordeling van de veiligheid, zwangerschapstest (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) en controle op ongewenste voorvallen. De patiënten wordt gevraagd om vragenlijsten in te vullen over hun kwaliteit van leven. Bij bepaalde bezoeken wordt voor onderzoeksdoeleinden (FK en biomarkeronderzoeken) ook bloed afgenomen. Als er geen gearriveerd tumorweefsel beschikbaar is of als het monster te lang geleden (meer dan 3 maanden geleden) is genomen, moeten patiënten een biopsie ondergaan om te kunnen deelnemen. Cystoscopie van de blaas wordt uitgevoerd bij de screening en elke 13 weken (~ 3 maanden) gedurende 5 jaar. Daarna worden ze elk jaar uitgevoerd. Blaasbiopsieën worden ook uitgevoerd tijdens de behandeling in week 26 en opnieuw bij ziekteprogressie of recidief. Patiënten ondergaan een radiografische beoordeling van hun tumoren via CT of MRI bij de screening en daarna op jaarbasis.

De bezoekfrequentie en het aantal uitgevoerde handelingen tijdens dit onderzoek worden gewoonlijk beschouwd als de zorgstandaard overtreffend. De procedures worden uitgevoerd door opgeleide medische professionals en er wordt alles aan gedaan om de risico's voor of het ongemak van de patiënt te beperken. De behandeling van kanker heeft vaak bijwerkingen, waaronder enkele die levensbedreigend zijn. Om een doorlopende gunstige risico-batenanalyse te waarborgen voor geregistreerde deelnemers aan het onderzoek, wordt er een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (DMC) ingesteld die toezicht houdt op de aspecten van veiligheid en werkzaamheid. Daarnaast adviseert de DMC de opdrachtgever over de maatregelen die de commissie nodig acht om de deelnemers aan het onderzoek te beschermen.

BMS bewaakt de veiligheid op rigoureuze wijze om de veiligheid van de deelnemers te waarborgen door de veiligheidsgegevens regelmatig en systematisch door te nemen; de gemelde veiligheidsvoorvallen worden nauwlettend opgevolgd; centra en onderzoekers krijgen een intensieve training wat betreft de

implementatie van de behandelingsstrategie met betrekking tot toxiciteit van BMS-986205 en nivolumab.

Nieuwe op het immuunsysteem gerichte therapieën (immunotherapieën) zoals nivolumab kunnen mogelijk klinisch voordeel en verbetering van de uitkomst bieden voor patiënten met deze ziekte. Net als voor alle experimentele geneesmiddelen en klinische onderzoeken zijn er echter bekende en onbekende risico's. De met het onderzoeksmiddel en procedure samenhangende risico's worden uitgebreid beschreven in het patiëntinformatieblad om te verzekeren dat de patiënten volledig op de hoogte zijn voordat ze instemmen met deelname aan het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Urecht 3528 BD
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Urecht 3528 BD
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)

- * Histologisch bevestigd persistent of recidiverend, hoog-risico, niet-spierinvasief urotheelcarcinoom (TaHG, T1 en/of carcinoma in situ)
- * Persistente of recidiverende ziekte binnen 24 maanden na de laatste dosis BCG, maar niet geclassificeerd als niet reagerend op BCG (verdere details worden verstrekt in het volledige protocol)
- * Voldoende weefsel voor zowel PD-L1-analyse als bevestiging van diagnose door de centrale pathologie-beoordelingscommissie (PRC - Pathology Review Committee)
- * Het overheersende histologische bestanddeel (> 50%) moet urotheel (overgangscel) carcinoom zijn
- * Deelnemers met eerdere episodes van NMIBC behandeld met BCG die voorafgingen aan de kwalificerende episode en het bijbehorende recidief kunnen worden ingeschreven
- * ECOG-prestatiestatus van 0-2
- * Moet elk van de volgende procedures hebben ondergaan binnen 10 weken (70 dagen) na de randomisatie:
 - * Volledige excisie van alle papillaire tumoren (T1/TaHG)
 - * Resectie of fulguratie van alle detecteerbare CIS, indien mogelijk
 - * Urine-cytologie moet worden verkregen door blaasspoeling of door legingsmonster
- * CT-scan van de borst en CT/MRI van buik en bekken en alle andere gebieden van vermoedelijke ziekte

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Bewijs van lokaal gevorderde of gemetastaseerde blaaskanker zoals gezien in beeldvorming met dwarsdoorsnede van borst, buik en bekken
- * Urethrakanker in het bovenste urogenitale kanaal (nieren, nierverzamelsystemen, urineleiders) binnen 24 maanden na de inschrijving
- * Urethrakanker en/of CIS in de prostaaturethra binnen 12 maanden na de inschrijving
- * Lokaal gevorderde ziekte zoals aangetoond door bekkenonderzoek bij voorkeur uitgevoerd onder anesthesie
- * Eerdere of gelijktijdige spierinvasieve of verspreide/uitgezaaide blaaskanker
- * Voorafgaande behandeling met een anti-PD-1, anti-geprogrammeerde dood-ligand 1 (PD-L1), anti-PD-L2 of anti-cytotoxisch T-lymfocyt-geassocieerd proteïne 4 (anti-CTLA-4)-antilichaam of een ander antilichaam of medicijn dat specifiek gericht is op co-stimulatie van T-cellen of checkpoint pathways.
- * Voorafgaande systemische chemotherapie of immunotherapie. Intravesicale chemotherapie en/of interferon toegediend vóór de datum van indiening van een tumormonster is toegestaan.

- * Voorafgaande radiotherapie voor blaaskanker
- * Voorafgaande behandeling met een anti-PD-1, anti-geprogrammeerde dood-ligand 1 (PD-L1), anti-PD-L2 of anti-cytotoxisch T-lymfocyt-geassocieerd proteïne 4 (anti-CTLA-4)-antilichaam of een ander antilichaam of medicijn dat specifiek gericht is op co-stimulatie van T-cellen of checkpoint pathways.
- * Voorafgaande systemische chemotherapie of immunotherapie. Intravesicale chemotherapie en/of interferon toegediend vóór de datum van indiening van een tumormonster is toegestaan.
- * Voorafgaande radiotherapie voor blaaskanker
- * Voorafgaande chirurgische ingreep voor andere blaaskanker dan TURBT en/of voor blaasbiopsieën
- * Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	26-02-2020
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bacillus Calumette-Guerin (BCG)
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bacillus Calumette-Guerin (BCG) several names

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo 100 mg / 10 ml
Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2019-002567-96-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04149574
CCMO	NL71560.056.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 28-05-2021

Datum resultaten gemeld: 15-10-2024

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900