

Een fase 1b studie in stadium II-III urotheelcel kanker naar preoperatieve immuuntherapie - TURANDOT

Gepubliceerd: 17-05-2021 Laatste bijgewerkt: 07-06-2025

In deze studie onderzoeken we of pre-operatieve monotherapie met nivolumab in patiënten met hoge PD-L1 expressie haalbaar en effectief is.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52369

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pre-operatieve immuuntherapie in stadium II-III urotheelcel kanker

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Urotheelcel carcinoom en urotheel kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: 4SC, Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Haalbaarheidsstudies, Immuun therapie, Neoadjuvante therapie, Neoplasma van de urineblaas

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Haalbaarheid van pre-operatief nivolumab in patiënten met hoge PD-L1 expressie, gedefinieerd als percentage patiënten die cystectomie binnen 12 weken na de start van studiebehandeling kunnen ondergaan

Secundaire uitkomstmaten

1. Effectiviteit: Gedefinieerd als percentage pathologische complete respons (pT0N0 of pTisN0 bij cystectomie). Andere effectiviteits eindpunten zijn (ziekte-vrije) overleving.
2. Veiligheid: Toxiciteit die gerelateerd is aan behandeling, gemeten volgens CTCAE 5.0
3. Translationeel: effecten van immuuntherapie op het tumor micro environment

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De standaardbehandeling van patiënten met een urotheelcel carcinoom (UC) is een cystectomie. Desondanks is er nog regelmatig terugkeer van ziekte. Chemotherapie kan de kans op genezing verbeteren, maar het effect is beperkt en soms is chemotherapie niet mogelijk.

Neo-adjuvante immuuntherapie met ipilimumab en nivolumab zorgde in een eerder onderzoek voor verkleining van de tumor bij de meerderheid van de patiënten met een UC.

Bij tumoren met veel PD-L1 lijkt het effect van combinatie immuuntherapie vaak beter. In deze studie onderzoeken we of pre-operatieve monotherapie met

nivolumab in patiënten met hoge PD-L1 expressie haalbaar en effectief is.

Doel van het onderzoek

In deze studie onderzoeken we of pre-operatieve monotherapie met nivolumab in patiënten met hoge PD-L1 expressie haalbaar en effectief is.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1b haalbaarheidsstudie naar pre-operatieve checkpoint blokkade bij patiënten met stadium II en III urotheelcel carcinoom (cT2-4aN0M0 of T1-4aN1-3M0). Deze studie kan worden uitgebreid naar een fase 2 studie afhankelijk van de resultaten verkregen in deze initiële studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

PD-L1 positieve tumoren (CPS>10%): 3x nivolumab 240 mg, D1, 22 and 43

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan het onderzoek kost extra tijd. Patiënten dienen driemaal naar het ziekenhuis te komen voor intraveneuze behandeling met immuuntherapie. Verder vinden er een aantal extra controles plaats. Met name het ziekenhuisbezoek waarbij de MRI-scan wordt gemaakt, kan tot vier uur in beslag nemen.

Na behandeling met de studie medicatie wordt er ter evaluatie een CT-scan en een optionele MRI-scan gemaakt. Voor patiënten met claustrofobie kan dit belastend zijn.

Voor deelname aan dit onderzoek zal er meermaals bloedonderzoek plaatsvinden. Verder wordt er voor de start van behandeling een hartfilmpje gemaakt. De belasting van deze onderzoeken wordt laag ingeschat.

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 operatie moet worden uitgesteld.

De operatie wordt in deze studie enkele weken later gepland dan wanneer er geen behandeling wordt gegeven voorafgaand aan operatie. Dit heeft als mogelijk nadeel dat er een kans is dat de tumor in de tussentijd groeit, waardoor de operatie moet worden uitgebreid, de operatie minder goed uitvoerbaar is en er meer kans is op complicaties of het terugkeren van de ziekte, of de operatie niet meer zinvol is.

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. Resectabel spierinvasief urotheelcarcinoom, gedefinieerd als:
 - cT2-4aN0M0 OR
 - cT1-4aN1-3M0
2. World Health Organization (WHO) performance Status 0 of 1
3. Urotheleelcel kanker is de dominante histologie(>70%)
4. PD-L1 status moet bepaald zijn mbv de 22C3 pharmDx test. Combined positivity score (CPS) moet >10 zijn onder amendement V3.

5. Screenende laboratoriumwaarden voldoen aan de volgende criteria:
Leukocyten $\geq 2.0 \times 10^9/L$, Neutrofielen $\geq 1.0 \times 10^9/L$, Trombocyten $\geq 100 \times 10^9/L$, Hemoglobine $\geq 5.5 \text{ mmol/L}$, GFR $> 30 \text{ ml/min}$, ASAT $\leq 1.5 \times$ hoogste grens normaalwaarde, ALAT $\leq 1.5 \times$ hoogste grens normaalwaarde, Bilirubine $\leq 1.5 \times$ hoogste grens normaalwaarde
6. Negatieve zwangerschapstest
7. Leeftijd ≥ 18 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Personen met een actieve auto-immuun aandoening in de afgelopen 2 jaar. Patienten met diabetes mellitus, goed ingestelde hypothyreoidie, vitiligo, psoriasis of andere milde huidziekten kunnen wel worden geïnccludeerd.
2. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van ernstige auto-immuun ziekte (IBD, myasthenia gravis)
3. Eerdere behandeling met immuuntherapie gericht tegen CTLA-4 or PD1/PD-L1
4. Voorgeschiedenis van HIV, TBC of een andere actieve infectie die behandeling behoeft ten tijde van inclusie
5. Positieve test voor hepatitis B of hepatitis C
6. Onderliggende medische aandoening die het volgens de onderzoeker risicovol maakt om de onderzoeksmedicijnen toe te dienen of de interpretatie van bijwerkingen onduidelijk maakt
7. Medische conditie die het gebruik van immunosuppressiva vereist
8. Gebruik van andere onderzoeksmiddelen voorafgaand aan start met onderzoeksmedicatie
9. Maligniteit, anders dan urotheelcel carcinoom, in de afgelopen 2 jaar met een hoog risico op terugkeer.
10. Zwangere patienten of patienten die borstvoeding geven
11. Grote operatie vanaf 4 weken voorafgaand aan inclusie of de noodzaak tot een operatie tijdens de studie anders dan een operatie die dient voor diagnostiek
12. Ernstige infectie vanaf 2 weken voor inclusie
13. Relevante cardiovasculaire aandoening zoals NYHA ≥ 2 , myocard infarct binnen 3 maanden voor inclusie, instabiele angina pectoris en instabiele arrytmie
14. Eerdere intraveneuze chemotherapie voor blaaskanker. Eerdere laag gedoseerde sensibiliserende chemotherapie in het kader van gecombineerde modaliteitsbehandeling, of alleen radiotherapie, is toegestaan indien patienten terugkeer van ziekte hebben na initiele respons. Patienten met overgebleven ziekte na (chemo)radiatie voor blaaskanker zijn niet geschikt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 14-09-2021

Aantal proefpersonen: 15

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-05-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-06-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-05-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2024
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
EudraCT	EUCTR2021-002033-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04871594
CCMO	NL77423.031.21