

Een fase 3, gerandomiseerd onderzoek met neoadjuvant en adjuvant nivolumab plus bempegaldesleukin (NKTR-214) versus nivolumab alleen versus standaardzorg bij proefpersonen met spierinvasieve blaaskanker die niet in aanmerking komen voor cisplatine

Gepubliceerd: 06-03-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primaire doelstellingen • Het vergelijken van het pathologisch-complete-responspercentage (pCR) bij neoadjuvant nivolumab + NKTR-214 versus de standaardbehandeling (SOC, geen neoadjuvante therapie) bij alle gerandomiseerde deelnemers • Het vergelijken...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55385

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA045-009

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Spierinvasief blaascarcinoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb
Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Nivolumab, NKTR-214, Spierinvasief blaascarcinoom, Standaardzorg

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- pCR-percentage, gedefinieerd als het deel van de gerandomiseerde patiënten zonder kanker (T0, N0, M0) in pathologiemonsters na RC, gebaseerd op geblindeerde, onafhankelijke, pathologische beoordeling
- EFS, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot de volgende voorvallen: progressie van de ziekte die operatie uitsluit, plaatselijke terugkeer of terugkeer op afstand gebaseerd op beoordelingen van een geblindeerde, onafhankelijke commissie voor radiologie (BICR), of overlijden ongeacht de oorzaak

Secundaire uitkomstmaten

- pCR-percentage, gedefinieerd als het deel van de gerandomiseerde patiënten zonder kanker (T0, N0, M0) in pathologiemonsters na RC, gebaseerd op geblindeerde, onafhankelijke, pathologische beoordeling
- EFS, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot de volgende voorvallen: progressie van de ziekte die operatie uitsluit, plaatselijke terugkeer of terugkeer op afstand gebaseerd op beoordelingen van een geblindeerde, onafhankelijke commissie voor radiologie (BICR), of overlijden ongeacht de

oorzaak

- OS, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot de datum van overlijden

ongeacht de oorzaak. OS wordt vastgesteld op de laatste datum waarop bekend was dat een proefpersoon in leven was.

- Bijwerkingen (AE's) van de ernstigste graad, ernstige bijwerkingen (SAE's), bijwerkingen die leiden tot stopzetting, immuungemedieerde bijwerkingen en klinische laboratoriumwaarden van de ernstigste graad

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met spierinvasieve blaaskanker (MIBC), gedefinieerd als stadium T2-T4a, N0 en M0, hebben een hoog risico op het ontwikkelen van gemetastaseerde ziekte, zelfs na het ondergaan van de standaardbehandeling met radicale cystectomie (RC). Uit niveau 1 bewijs blijkt dat de totale overleving (OS) voor patiënten met MIBC die in aanmerking komen voor chemotherapie op basis van cisplatine aanzienlijk toeneemt bij het gebruik van neoadjuvante chemotherapie. Uit het fase 3-onderzoek SWOG 8710, waarin neoadjuvant MVAC (methotrexaat, vinblastine, doxorubicine, cisplatine) plus RC werd vergeleken met alleen RC, bleek een 66% hoger overlijdensrisico door blaaskanker en een 33% hoger overlijdensrisico door alle oorzaken bij patiënten die alleen een RC kregen in vergelijking met patiënten die de combinatiebehandeling kregen. Patiënten die niet in aanmerking komen voor cisplatine vormen 40% tot 50% van de totale populatie met MIBC. Patiënten met MIBC die vanwege een slechte nierfunctie (doorgaans gedefinieerd als een creatinineklaring van minder dan 60 ml/min), hoge leeftijd, gehoorverlies, perifere neuropathie of slechte performance status niet in aanmerking komen voor chemotherapie op basis van cisplatine vormen een populatie met een hoge medische behoefte waaraan niet wordt voldaan, omdat er momenteel geen geadviseerde neoadjuvante therapie (of adjuvante therapie) voor deze groep bestaat. De standaardbehandeling voor deze patiënten is RC, wat in verband is gebracht met een recurrence rate van 50% na 5 jaar. De meerderheid van deze patiënten overlijdt binnen 1 jaar aan gemetastaseerde urotheelcarcinoom.

In dit fase 3-onderzoek naar de neoadjuvante en adjuvante behandeling van MIBC bij patiënten die niet in aanmerking komen voor cisplatine kan een rechtstreekse vergelijking worden gemaakt van nivolumab plus NKTR-214 versus de standaardbehandeling met alleen RC. Het onderzoek omvat een analyse van het

pathologisch-complete-responspercentage (pCR) en een vervolgperiode voor analyse van de voorval-vrije overleving (EFS).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

- Het vergelijken van het pathologisch-complete-responspercentage (pCR) bij neoadjuvant nivolumab + NKTR-214 versus de standaardbehandeling (SOC, geen neoadjuvante therapie) bij alle gerandomiseerde deelnemers
- Het vergelijken van de voorval-vrije overleving (EFS) bij neoadjuvant nivolumab + NKTR-214 gevolgd door adjuvant nivolumab + NKTR-214 na radicale cystectomie (RC) versus SOC (geen neoadjuvante of adjuvante therapie)

Secundaire doelstellingen

- Het vergelijken van het pCR-percentages bij neoadjuvant nivolumab als monotherapie versus de SOC (geen neoadjuvante therapie) ten tijde van de operatie
- Het vergelijken van de EFS bij neoadjuvant nivolumab gevolgd door adjuvant nivolumab versus de SOC
- Het vergelijken van de totale overleving (OS) in elke experimentele groep versus de SOC
- Het beoordelen van de veiligheid en de verdraagbaarheid voor elke behandelgroep

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een open-label fase 3-onderzoek om aan te tonen dat een behandeling met nivolumab in combinatie met NKTR-214 leidt tot een hoger pathologisch-complete-responspercentage en een langere voorval-vrije overleving (EFS) bij deelnemers met MIBC die niet in aanmerking komen voor cisplatine en die een RC krijgen.

Wereldwijd worden er ongeveer 540 patiënten behandeld.

Deelnemers worden gerandomiseerd (1:1:1) naar een van de volgende 3 behandelgroepen:

- Behandelgroep A: NKTR-214 + nivolumab elke 3 weken gedurende maximaal 3 cycli als neoadjuvante therapie, gevolgd door RC, gevolgd door NKTR-214 + nivolumab elke 3 weken gedurende maximaal 12 cycli (circa 9 maanden adjuvante therapie).
- Behandelgroep B: Nivolumab elke 3 weken gedurende maximaal 3 cycli als neoadjuvante therapie, gevolgd door RC, gevolgd door nivolumab elke 3 weken gedurende maximaal 12 cycli (circa 9 maanden adjuvante therapie).
- Behandelgroep C: SOC (alleen cystectomie zonder neoadjuvante of adjuvante therapie).

Na de behandeling beginnen alle patiënten aan de vervolgfase van het onderzoek.

Deelnemers leggen 2 bezoeken af in de eerste 100 dagen na het stoppen met de behandeling. De overige vervolgbezoeken kunnen telefonisch plaatsvinden, elke 3 maanden .

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers worden gerandomiseerd (1:1:1) naar een van de volgende 3 behandelgroepen: • Behandelgroep A: NKTR-214 0,006 mg/kg elke 3 weken + nivolumab 360 mg elke 3 weken x 3 cycli als neoadjuvante therapie, gevolgd door RC, gevolgd door NKTR-214 0,006 mg/kg elke 3 weken + nivolumab 360 mg elke 3 weken gedurende maximaal 12 cycli (circa 9 maanden adjuvante therapie). • Behandelgroep B: Nivolumab 360 mg elke 3 weken x 3 cycli als neoadjuvante therapie, gevolgd door RC, gevolgd door nivolumab 360 mg elke 3 weken gedurende maximaal 12 cycli (circa 9 maanden adjuvante therapie). • Behandelgroep C: SOC (alleen cystectomie zonder neoadjuvante of adjuvante therapie). De opdrachtgever van het onderzoek verstrekt nivolumab en NKTR-214.

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, bloedonderzoeken voor beoordeling van de veiligheid, zwangerschapstesten (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) en controle op ongewenste voorvallen & ernstige bijwerkingen. Patiënten zullen worden verzocht om vragenlijsten in te vullen (FACT-G, FACT-BI-Cys & EQ-5Q-3L) over hun levenskwaliteit. Bij bepaalde bezoeken zal er ook bloed worden afgenomen voor onderzoeksdoeleinden (PK, biomarker & immunogeniciteit). Indien er geen gearchiveerd tumorweefsel beschikbaar is of indien het monster te lang geleden (≥ 3 maanden) werd genomen, zal er worden verlangd dat de patiënten een biopsie laten uitvoeren om eraan deel te nemen. Na voltooiing van neo-adjuvante therapie zal er bij patiënten een radicale cystectomie worden uitgevoerd. Patiënten die geen radicale cystectomie ondergaan, zullen via cystoscopie worden gecontroleerd op terugkeer/progressie van de ziekte, en dit elke 3 maanden gedurende de volgende twee jaar, vervolgens elke 6 maanden gedurende 3 extra jaren en daarna 1x per jaar. Bij deze patiënten moet er een maximale TURT van alle zichtbare tumoren worden uitgevoerd tijdens de eerste cystoscopie van de behandeling. Patiënten ondergaan bij het onderzoek een radiografische evaluatie van hun tumoren via CT of MRI. Beeldvormend onderzoek bij de patiënten zal doorgaan gedurende maximaal 5 jaar of tot: Door de onderzoeker beoordeelde ziekteprogressie die chirurgie uitsluit, of tot Geblindeerde Onafhankelijke Centrale Beoordeling progressie of recidief bevestigt, met tussenpozen van elke 12 weken gedurende 2 jaar (vanaf de datum van de eerste neoadjuvante dosis), vervolgens elke 24 weken tot maximaal 5 jaar. De bezoekfrequentie en het aantal procedures dat tijdens deze studie wordt uitgevoerd, worden doorgaans beschouwd als een aanvulling op de zorgstandaard. De procedures worden uitgevoerd door getraind medisch personeel en er zal alles aan worden gedaan om de risico's of ongemakken voor de patiënt

tot een minimum te beperken. De behandeling van kanker heeft vaak bijwerkingen, waaronder enkele die levensbedreigend zijn. Om een voortdurend gunstige risico/batenanalyse te verzekeren voor patiënten die deelnemen aan de studie, zal er een Independent Data Monitoring Committee (DMC) worden opgericht om toezicht te houden op effectiviteit- en veiligheidsoverwegingen. Daarnaast zal de DMC de sponsor adviseren over acties die de commissie noodzakelijk acht voor de voortdurende bescherming van patiënten die deelnemen aan het onderzoek. 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 NKTR-214 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 de proefpersoneninformatie 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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Deelnemers met MIBC, klinisch stadium T2-T4a, N0 (< 10 mm op CT of MRI), M0, vastgesteld bij TURBT 12 weken voor randomisatie
- Deelnemers moeten door hun uroloog geschikt worden bevonden voor RC. Groep A en B moeten akkoord gaan met het krijgen van een RC nadat de neoadjuvante therapie is voltooid.
- PD-L1 minimaal 1% of PD-L1 minder dan 1% zoals door een centraal laboratorium vastgesteld tijdens de screeningperiode en de resultaten moeten voorafgaand aan de randomisatie zijn ingediend bij de IRT. Deelnemers met onbepaalde uitslag zijn toegestaan in het onderzoek. In formaline gefixeerd, in paraffine ingebed (FFPE) weefselblok of 20 ongekleurde tumorweefselcoupes met een bijbehorend pathologierapport, voorafgaand aan de randomisatie ingediend, voor beoordeling van biomarkers. Tumorweefselbipten moeten vers of recent (minder dan 12 weken oud) zijn en afkomstig zijn van de TURBT of de biopsie waarbij MIBC is vastgesteld. Er mag geen systemische therapie (zoals adjuvante of neoadjuvante chemotherapie) zijn gegeven na de afname van het tumorweefsel.
- Gedocumenteerde linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) van meer dan 45% met standaard echocardiogram of MUGA-scan, 60 dagen voorafgaand aan de randomisatie
- ECOG-performance status van 0 of 1
- Deelnemers die niet in aanmerking komen voor cisplatine:
 - Beperkte nierfunctie (GFR $\geq$ 30 maar $<$ 60 ml/min); GFR moet worden beoordeeld met een rechtstreekse meting of, als dit niet kan, met berekening van de serum-/plasmacreatinine
 - CTCAE versie 5, gehoorverlies van minimaal graad 2
 - CTCAE versie 5, perifere neuropathie van minimaal graad 2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Klinisch bewijs van pathologische LN (minimaal 10 mm korte as) of gemetastaseerde blaaskanker

- Eerdere systemische therapie, bestraling of operatie voor blaaskanker, met uitzondering van TURBT of biopsieën, is niet toegestaan. Eerdere BCG of andere intravesicale behandeling van NMIBC is toegestaan indien deze ten minste 6 weken voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling is voltooid
- Bewijs van urotheelcarcinoom (UC) in de bovenste urinewegen (urineleiders of nierbekken) of voorgeschiedenis van eerdere MIBC.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	29-10-2020
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NKTR-214
Generieke naam:	NKTR-214
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-03-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-06-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-12-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-07-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-07-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-12-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	20-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2022
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	EUCTR2018-002676-40-NL
CCMO	NL68356.056.19
Ander register	U1111-1216-7529

Resultaten

Einddatum onderzoek:	06-10-2021
Datum resultaten gemeld:	06-06-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900