

ΜΕΛΕΤΕΣ

Ουρογεννητικού καρκίνου

ΑΤΤΙΚΟΝ Νοσοκομείο

Ενδοκυστική χορήγηση του Durvalumab (MEDI4736) σε
ασθενείς με υψηλού κινδύνου **μη μυοδιηθητικό καρκίνο
της ουροδόχου κύστης (NMIBC)**
Μία μελέτη φάσης II με μελέτες συσχέτισης βιολογικών
δεικτών



**Hellenic Genito-Urinary Cancer Group
(HGUCG)**
89 EVROU STR., ATHENS – 115 27 (3rd FLOOR)
TEL./FAX: (+30)-210-7777791, EMAIL: sec@eeoogek.gr
WEBSITE: www.eeoogek.gr

Run-in phase

- Ολοκληρώθηκε με 9 ασθενείς
- Ελέγχθηκαν 3 επίπεδα: 500mg, 750mg, 1000mg
- Καμμία σοβαρή τοξικότητα
- Αποφασίσθηκε η συνέχιση της φάσης II στο ανώτερο επίπεδο δόσης 1000 mg
- Τρεις ασθενείς χωρίς high-grade υποτροπή 2 μήνες μετά την τελευταία έγχυση

Φάση II

- Προσδιορισμός αποτελεσματικότητας της ενδοκυστικής χορήγησης του durvalumab με την MTD (1000mg)
- Μελέτη ανοιχτού σχεδιασμού, στην οποία θα ενταχθούν **21 ασθενείς. Ανοικτές θέσεις: 11**
- Το durvalumab θα χορηγείται ενδοκυστικά με την MTD – (1000mg) – κάθε εβδομάδα για συνολικά 6 εβδομάδες
- Οι ασθενείς θα παρακολουθούνται για 1 έτος μετά τη θεραπεία με durvalumab για την επανεμφάνιση TaG3, T1G3, CIS (ορίζεται ως υποτροπή νόσου υψηλού βαθμού κακοήθειας) ή μυοδιηθητικής νόσου.

Κριτήρια Ένταξης

Προκειμένου να ενταχθούν στη μελέτη, οι ασθενείς θα πρέπει να πληρούν ΟΛΑ τα ακόλουθα κριτήρια:

1. Λήψη έγγραφης συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση
2. Ηλικία > 18 ετών κατά την είσοδο στη μελέτη
3. Κατάσταση απόδοσης 0 ή 1 σύμφωνα με ECOG
4. Σωματικό βάρος >30kg
5. Διάγνωση μη μυοδιηθητικού ουροθηλιακού καρκινώματος υψηλού βαθμού κακοήθειας. Το καρκίνωμα υψηλού βαθμού κακοήθειας περιλαμβάνει τους ακόλουθους τύπους: TaG3, T1G3, CIS
 - ❖ Όγκοι με συνδυασμούς των προαναφερθέντων τύπων ή οι οποίοι περιέχουν χαμηλού βαθμού συνιστώσες επιπροσθέτως της συνιστώσας υψηλού βαθμού κακοήθειας είναι αποδεκτοί.

6. Αποτυχία προηγούμενης ενδοκυστικής θεραπείας με Βάκιλλο Calmette Guerin (BCG). Αυτή ορίζεται ως εξής

6α. Νόσος ανθεκτική στη θεραπεία με Βάκιλλο Calmette Guerin (BCG) με επαρκή έκθεση σε BCG. Η ανθεκτική στη θεραπεία με BCG νόσος ορίζεται ως:

- Εάν εμφανιστεί όγκος υψηλού βαθμού κακοήθειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BCG
- Εάν μη μυοδιηθητικός θηλώδης όγκος υψηλού βαθμού κακοήθειας παρατηρείται στους τρεις μήνες
- Εάν CIS (με ή χωρίς συνυπάρχοντα θηλώδη όγκο) παρατηρείται στους τρεις και έξι μήνες

Η επαρκής έκθεση ορίζεται ως τουλάχιστον 5 από τις 6 δόσεις εφόδου με BCG. Θεραπεία συντήρησης ή εκ νέου θεραπεία εφόδου μπορεί να χρησιμοποιηθεί σύμφωνα με την τοπική πρακτική αλλά δεν είναι υποχρεωτική για τον ορισμό της επαρκούς έκθεσης.

6β. Επανεμφάνιση νόσου υψηλού βαθμού κακοήθειας μετά από αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία με BCG.

7. Ασθενείς με δυσανεξία στην επαρκή έκθεση σε θεραπεία με BCG, η οποία ορίζεται ως

- λιγότερες από 5 εγχύσεις της θεραπείας εφόδου με BCG
- Όχι περισσότεροι του ενός κύκλοι θεραπείας συντήρησης με BCG

8. Οι ασθενείς μπορούν να έχουν λάβει άλλες ενδοκυστικές ή συστηματικές θεραπείες για τον NMIBC ή το CIS πριν ή μετά τη λήψη θεραπείας με BCG, υπό την προϋπόθεση ότι πληρούν τα προαναφερθέντα κριτήρια για την ανθεκτική στον BCG νόσο.

9. Οι ασθενείς δεν είναι υποψήφιοι για άμεση κυστεκτομή ή έχουν επιλέξει να μην υποβληθούν σε τέτοια επέμβαση.

Στοιχεία επικοινωνίας

Αριστοτέλης Μπάμιας

6944861060

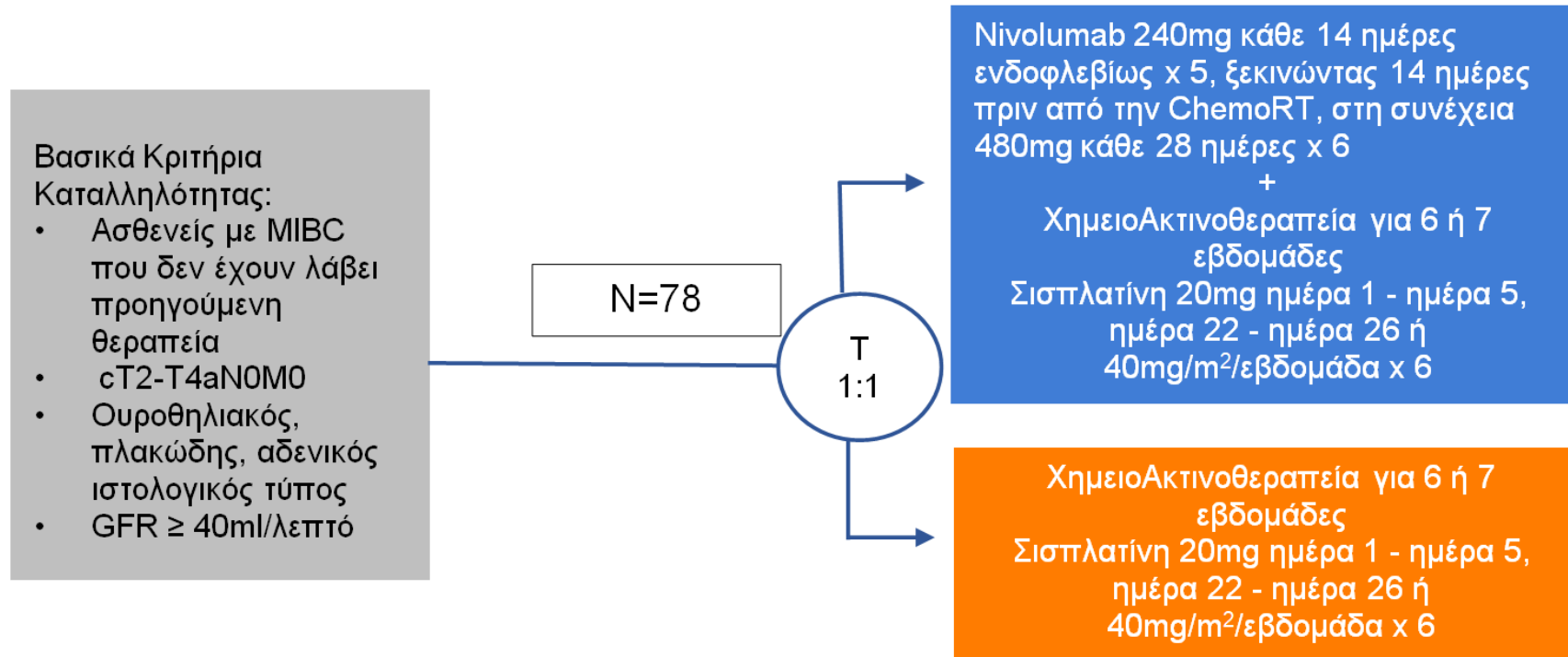
**ΤΟ ΝΙΒΟΛΟΥΜΑΒ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΥΟΔΙΗΘΗΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ
ΚΥΣΤΗΣ (ΜΙΒC) ΠΟΥ ΔΕΝ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗ:
ΜΙΑ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΣΗΣ ΙΙ**



**Hellenic Genito-Urinary Cancer Group
(HGUCG)**

**89 EVROU STR., ATHENS – 115 27 (3rd FLOOR)
TEL./FAX: (+30)-210-7777791, EMAIL: sec@eeoogek.gr
WEBSITE: www.eeoogek.gr**

Σχεδιασμός μελέτης



Κύριος στόχος Μελέτης

Η κατάδειξη μίας βελτίωσης του ποσοτού τοπικοπεριοχικού ελέγχου (LCR) στα 2 έτη μέσω της προσθήκης του nivolumab στη χημειοακτινοθεραπεία σε ασθενείς με MIBC που δεν υποβάλλονται σε RC.

Κριτήρια Ένταξης

- Ιστολογικά αποδεδειγμένο μυοδιηθητικό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης, cT2–T4aN0M0
- Ουροθηλιακός, πλακώδης ή αδενικός ιστολογικός τύπος σύμφωνα με την ταξινόμηση WHO 2016
- Οι ασθενείς έχουν υποβληθεί σε ενδελεχή TURB
- Οι ασθενείς δεν είναι υποψήφιοι για ριζική κυστεκτομή.
- PS: 0-1
- Ηλικία >18 ετών
- Επαρκής λειτουργία μυελού των οστών
- Επαρκής νεφρική λειτουργία

Κέντρα που συμμετέχουν και στρατολόγηση ασθενών

❖ Νοσοκομείο ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ	9
❖ Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟ	10
❖ Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών	2

Στοιχεία επικοινωνίας

Αριστοτέλης Μπάμιας

6944861060

Ανδρομάχη Κουγιουμτζοπούλου

6948481092

ΜΙΑ ΦΑΣΗΣ ΙΒ/ΙΙ, ΑΝΟΙΧΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ, ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ, ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΥΠΟΥ UMBRELLA ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ ΒΑΣΕΙ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ **ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ Η ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΟΥΡΟΘΗΛΙΑΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΙΧΕ ΠΛΑΤΙΝΑ (MORPHEUS-mUC)**

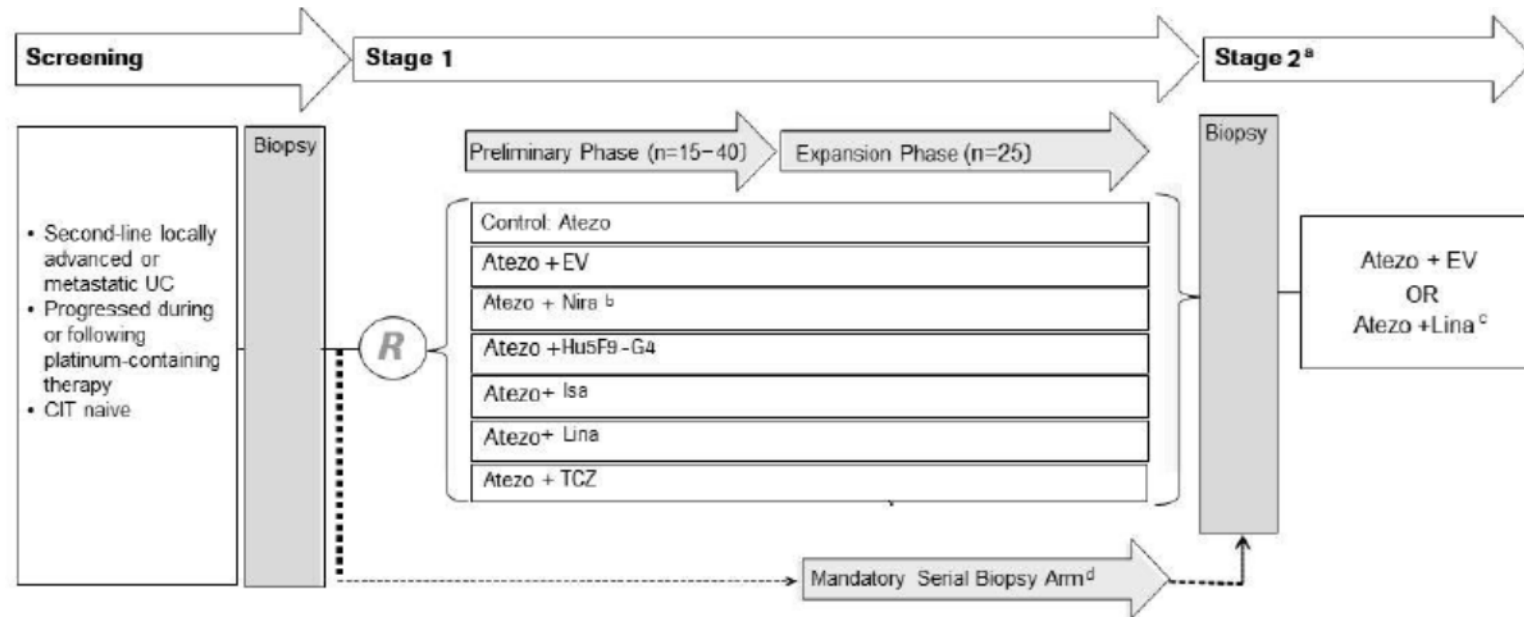
ΔΟΚΙΜΑΖΟΜΕΝΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ: Ατεζολιζουμάμπη (RO5541267), enfortumab vedotin, νιραπαρίμπη, Hu5F9-G4, ισατουξιμάμπη, λιναγλιπτίνη και τοσιλιζουμάμπη

ΦΑΣΗ: Ib/II

ΕΝΔΕΙΞΗ: Ουροθηλιακό καρκίνωμα

ΧΟΡΗΓΟΣ: F. Hoffmann-La Roche Ltd

Σχεδιασμός μελέτης



Στόχοι μελέτης

- Στάδιο 1: Να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών συνδυασμών βάσει ανοσοθεραπείας στη διάρκεια του Σταδίου 1
- Πρωτεύων στόχος:
 - Το αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης
- Δευτερεύων στόχος:
 - Το PFS μετά την τυχαιοποίηση
 - Το OS μετά την τυχαιοποίηση
 - Το ποσοστό OS σε συγκεκριμένα χρονικά σημεία
 - Το DOR, οριζόμενο ως ο χρόνος από την πρώτη εκδήλωση τεκμηριωμένης αντικειμενικής ανταπόκρισης στη διάρκεια του Σταδίου 1 έως την εξέλιξη της νόσου ή τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία
- Ο έλεγχος της νόσου, που ορίζεται ως σταθερή νόσος ≥ 18 εβδομάδες ή CR ή PR

Στόχοι μελέτης

- Στάδιο 2: Να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών συνδυασμών βάσει ανοσοθεραπείας στη διάρκεια του Σταδίου 2
- Το αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης, οριζόμενο ως η αναλογία ασθενών με CR ή PR σε δύο διαδοχικές περιπτώσεις με ενδιάμεσο διάστημα ≥ 4 εβδομάδων στη διάρκεια του Σταδίου 2
- Το PFS μετά την έναρξη του Σταδίου 2
- Το DOR, οριζόμενο ως ο χρόνος από την πρώτη εκδήλωση τεκμηριωμένης αντικειμενικής ανταπόκρισης στη διάρκεια του Σταδίου 2 έως την εξέλιξη της νόσου ή τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία
- Ο έλεγχος της νόσου, που ορίζεται ως σταθερή νόσος για ≥ 18 εβδομάδες ή CR ή PR

Κριτήρια ένταξης

- Προσδόκιμο ζωής ≥ 3 μήνες
- Ιστολογικά τεκμηριωμένο, τοπικά προχωρημένο (T4b, οποιοδήποτε N, ή οποιοδήποτε T, N2-N3) ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα (M1, Σταδίου IV) (συμπεριλαμβανομένων της νεφρικής πυέλου, των ουρητήρων, της ουροδόχου κύστεως και της ουρήθρας)
- Οι ασθενείς με μεικτές παθολογίες θα πρέπει να έχουν ένα κυρίαρχο μοτίβο μεταβατικού επιθηλίου.
- Ο τοπικά προχωρημένος καρκίνος της κύστεως πρέπει να είναι μη εγχειρήσιμος ανάλογα με την εμπλοκή των πλάγιων πυελικών τοιχωμάτων ή των παρακείμενων σπλάχνων (κλινικό Στάδιο T4b) ή με ογκώδη λεμφαδενική μετάσταση (N2-N3).
- Διαθεσιμότητα αντιπροσωπευτικού δείγματος όγκου που είναι κατάλληλο για προσδιορισμό του PD-L1 ή/και της κατάστασης πρόσθετων βιοδεικτών με εξέταση από κεντρικό εργαστήριο
- Εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με όχι περισσότερα από ένα σχήμα που περιέχει πλατίνα (π.χ., GC, MVAC, CarboGem) για μη εγχειρήσιμο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα ή υποτροπή νόσου
- PS 0 ή 1 κατά ECOG
- Μετρήσιμη νόσος (τουλάχιστον μία στοχευόμενη βλάβη) βάσει κριτηρίων RECIST v1.1
- Επαρκής λειτουργία του αίματος και των τελικών οργάνων

Στοιχεία επικοινωνίας

Αριστοτέλης Μπάμιας

6944861060

Τάσος Κυριαζόγλου

6932234503

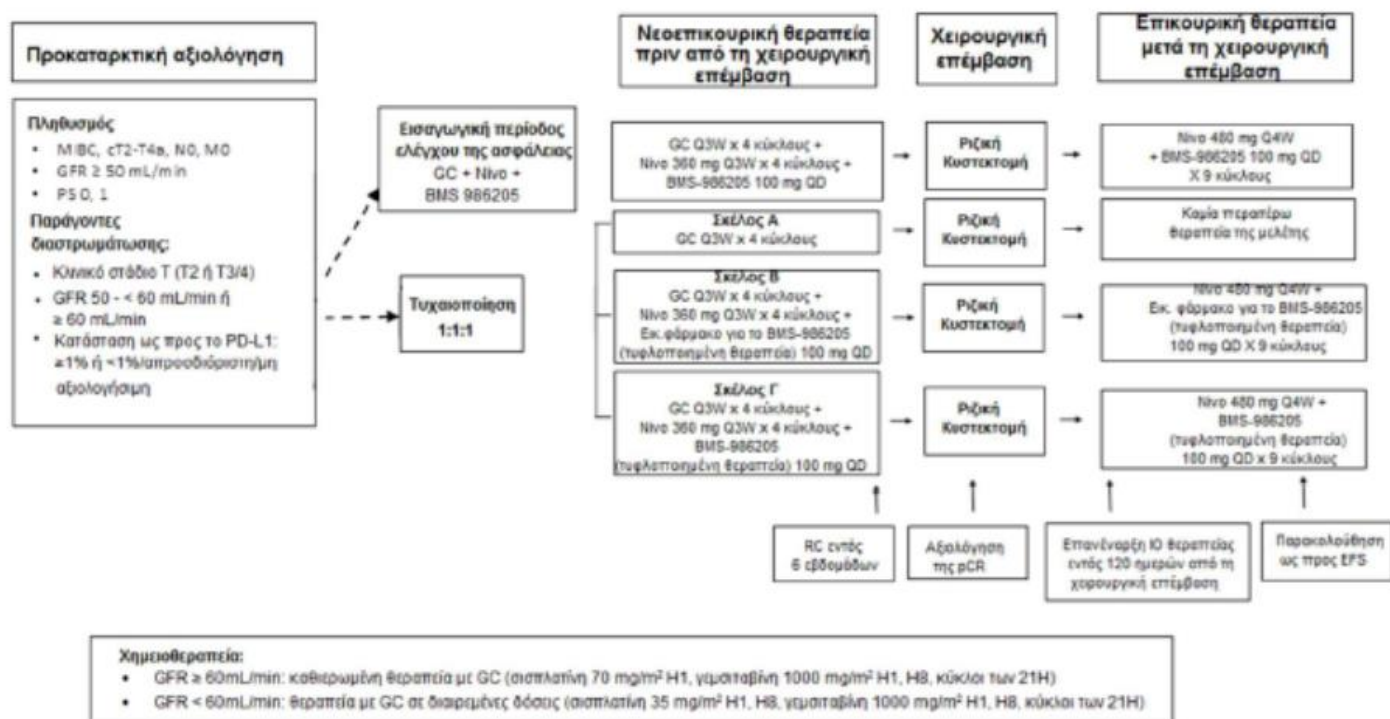
Κλινικό Πρωτόκολλο CA 017-078

(Εισαγωγική θεραπεία σε ασθενείς που μπορούν να πάρουν σισπλατίνη)

- Φάσης 3, τυχαιοποιημένη μελέτη της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας έναντι της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με Nivolumab ή Nivolumab και BMS-986205, η οποία ακολουθείται από μετεγχειρητική θεραπεία με Nivolumab ή Nivolumab και BMS-986205 σε μετεγχειρητικό πλαίσιο, σε συμμετέχοντες με μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης

Σχεδιασμός μελέτης

Εικόνα 1-1: Σχηματική παρουσίαση του σχεδιασμού της μελέτης



Κριτήρια ένταξης

- Συμμετέχοντες με MIBC, κλινικού σταδίου T2-T4a, N0 (<10 mm σε CT ή MRI), M0, που διαγνώσθηκε κατά τη διάρκεια TURBT και επιβεβαιώθηκε μέσω ακτινολογικής απεικόνισης. Επιτρέπονται ιστολογικές παραλλαγές εφόσον υπάρχει κυρίαρχο ουροθηλιακό στοιχείο.
- Κατάλληλοι για ριζική κυστεκτομή σύμφωνα με τον ουρολόγο τους και πρέπει να συμφωνούν ότι θα υποβληθούν σε ριζική κυστεκτομή μετά την ολοκλήρωση της νεοεπικουρικής θεραπείας (*άσχετα αν μετά τη neoadjuvant αποφασίσουν να μην κάνουν*).
- CrCl \leq 50ml/min
- Επιτρέπεται προηγούμενες εγχύσεις BCG ή άλλη ενδοκυστική θεραπεία για NMIBC εφόσον ολοκληρώθηκε τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας της μελέτης.

Κριτήρια αποκλεισμού

- Κλινικές ενδείξεις παθολογικών LN (≥ 10 mm στον βραχύ άξονα) ή μεταστατικός καρκίνος της ουροδόχου κύστης
- Συμμετέχοντες με ενεργό, γνωστό ή πιθανολογούμενο αυτοάνοσο νόσημα.
- Συμμετέχοντες με μη ελεγχόμενη επινεφριδιακή ανεπάρκεια
- Ασταθής στηθάγχη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II και άνω σύμφωνα με τα κριτήρια του New York Heart Association (NYHA), ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου εντός 6 μηνών

Στοιχεία επικοινωνίας

Αριστοτέλης Μπάμιας

6944861060

Τάσος Κυριαζόγλου

6932234503

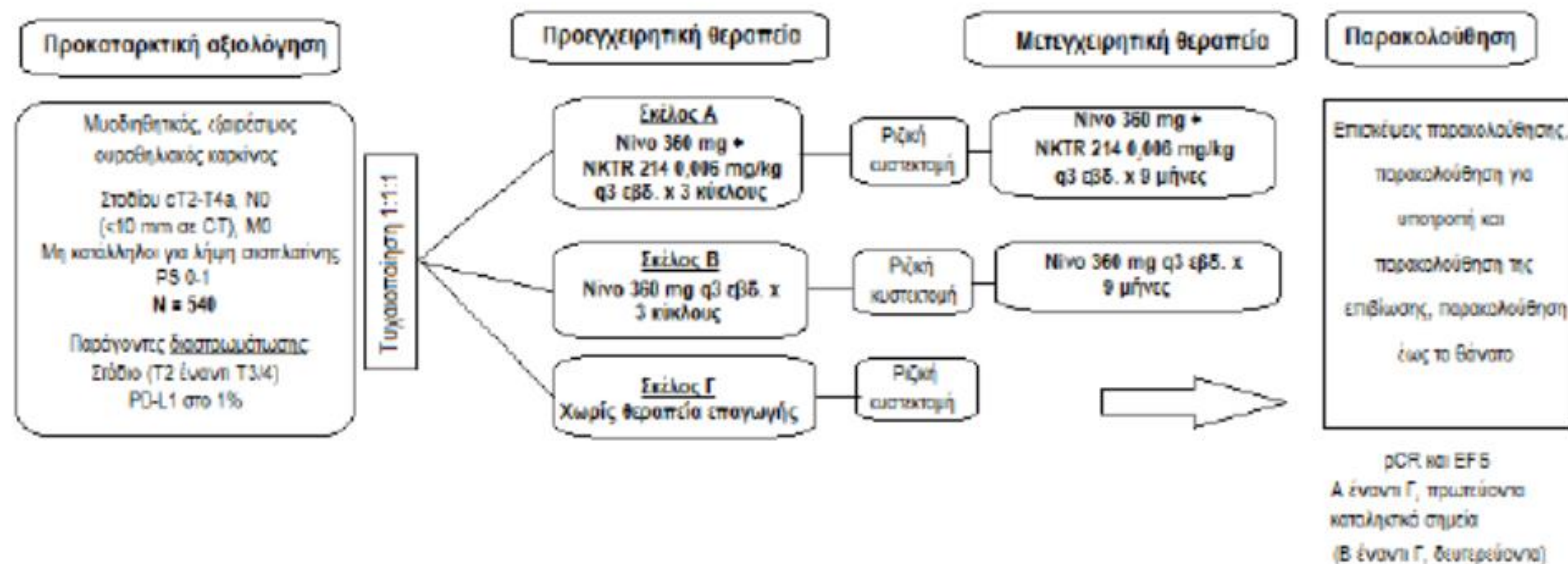
Κλινικό Πρωτόκολλο CA045009/18-214-13

(Εισαγωγική θεραπεία σε ασθενείς που ΔΕΝ μπορούν να πάρουν σισπλατίνη)

- Μία τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης 3 νεοεπικουρικής και επικουρικής θεραπείας με nivolumab σε συνδυασμό με NKTR-214, έναντι του nivolumab μεμονωμένα έναντι της καθιερωμένης θεραπείας σε συμμετέχοντες με μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης (MIBC) οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για λήψη σισπλατίνης.

Σχεδιασμός μελέτης

Σχηματική παρουσίαση του σχεδιασμού της μελέτης



Κριτήρια ένταξης

- Συμμετέχοντες με MIBC, κλινικού σταδίου T2-T4a, N0 (<10 mm σε CT ή MRI), M0, που διαγνώσθηκε κατά τη διάρκεια TURBT και επιβεβαιώθηκε μέσω ακτινολογικής απεικόνισης. Επιτρέπονται ιστολογικές παραλλαγές εφόσον υπάρχει κυρίαρχο ουροθηλιακό στοιχείο.
- Οι συμμετέχοντες πρέπει να κρίνονται κατάλληλοι για RC από τον ουρολόγο τους και πρέπει να συμφωνήσουν να υποβληθούν σε RC. Για τα σκέλη A και B, οι συμμετέχοντες πρέπει να συμφωνήσουν να υποβληθούν σε RC μετά την ολοκλήρωση της νεοεπιχειρησιακής θεραπείας
- Τεκμηριωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) > 45% με χρήση τυπικού υπερηχοκαρδιογραφήματος ή ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας (MUGA).
- Οι συμμετέχοντες που δεν είναι κατάλληλοι για λήψη σισπλατίνης θα ορίζονται με βάση οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κριτήρια:
 - i) Νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης [GFR] > 30 αλλά < 60 mL/min)
 - ii) Απώλεια ακοής Βαθμού ≥ 2 (αξιολόγηση σύμφωνα με το τοπικό πρότυπο φροντίδας) σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα CTCAE), έκδοση 5
 - iii) Περιφερική νευροπάθεια Βαθμού ≥ 2 σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE, έκδοση 5

Κριτήρια αποκλεισμού

- Κλινικές ενδείξεις παθολογικών LN (≥ 10 mm στον βραχύ άξονα) ή μεταστατικός καρκίνος της ουροδόχου κύστης
- Δεν επιτρέπονται προηγούμενη συστηματική θεραπεία, ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση για καρκίνο της ουροδόχου κύστης εκτός από TURBT ή βιοψίες. Επιτρέπεται προηγούμενο εμβόλιο με βάκιλο Calmette-Guerin (BCG) ή άλλη ενδοκυστική θεραπεία για NMIBC εφόσον ολοκληρώθηκε τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας της μελέτης
- Ενδείξεις UC στις ανώτερες ουροφόρες οδούς (ουρητήρες ή νεφρική πύελος) ή ιστορικό προηγούμενου MIBC ή UC μη περιοριζόμενου στην ουροδόχο κύστη
- Συμμετέχοντες με ενεργό, γνωστό ή πιθανολογούμενο αυτοάνοσο νόσημα.
- Συμμετέχοντες με μη ελεγχόμενη επινεφριδική ανεπάρκεια
- Ανάγκη χορήγησης > 2 αντιυπερτασικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση υπέρτασης (συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών)
- Γνωστό καρδιαγγειακό ιστορικό συμπεριλαμβανομένης της ασταθούς ή επιδεινούμενης καρδιοπάθειας εντός των προηγούμενων 12 μηνών πριν από την προκαταρκτική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά, των εξής:
 - i) Ασταθής στηθάγχη ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
 - ii) Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA)/αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (CVA)
 - iii) Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας III ή IV κατά NYHA [Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης]).
 - iv) Μη ελεγχόμενες, κλινικά σημαντικές αρρυθμίες

Στοιχεία επικοινωνίας

Αριστοτέλης Μπάμιας

6944861060

Τάσος Κυριαζόγλου

6932234503