

KURZPROTOKOLL **Race-IT**

Öffentlicher Titel	Phase II Studie zu Immuntherapie und Bestrahlung vor radikaler Zystektomie bei lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom
Wissenschaftl. Titel	A prospective, single arm, multicentre Phase II-trial to assess safety and efficacy of preoperative Radiation therapy before radical CystEctomy combined with immunoTherapy in locally advanced urothelial carcinoma of the bladder
Kurztitel	Race-IT
Studienart	multizentrisch, prospektiv, Therapiestudie, offen/unverblindet, einarmig, Investigator Initiated Trial (IIT)
Studienphase	Phase II
Erkrankung	Niere/Harnwege: Harnblasenkrebs: neoadjuvant
Einschlusskriterien	- Histologisch gesichertes, lokal fortgeschrittenes Harnblasenkarzinom (cT3/4 cN0/N+ cM0) - a) mit mindestens 10% urothelialer Differenzierung (kleinzellige Differenzierung ist nicht zulässig) - b) Histologischer Nachweis einer Muskelinvasion in der TUR-B-Probe: $\geq$ pT2 - c) Zeichen lokal fortgeschrittener Erkrankung (wenigstens eines der Folgenden muss vorliegen): -> cT3/4 in Bildgebung (Blasenwandverdickung oder Infiltration von perivesikalem Fettgewebe/angrenzender Organe) -> Hydronephrose (oder Z. n. Nephrostomie/uretralem Stent aufgrund von Hydronephrose) -> Pelvine Lymphknoten $\geq$ 8 mm in kürzester Achse - Ungeeignetheit für neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie aufgrund eines der folgenden Kriterien: I a) Kreatinine Clearance (gemäß Cockcroft-Gault-Formel) $<$ 60 ml/min b) Hörverlust $\geq$ Grad 2 (CTCAE version 4) c) Periphere Neuropathie $\geq$ Grad 2 (CTCAE version 4) d) ECOG Performance Status 2 e) Herzinsuffizienz NYHA Klasse III oder IV - Patienten, die geeignet sind für Cisplatin können Studienkandidaten sein, wenn Sie eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nach Aufklärung durch den Prüfer zu den Behandlungsoptionen ablehnen. Die Ablehnung des Patienten muss entsprechend dokumentiert werden - Geeignet für radikale Zystektomie - ECOG 0 – 2 - Lebenserwartung $>$ 6 Monate - Adäquate Funktion von Knochenmark, Leber und Gerinnung, bestimmt durch Labortests a) Leukozyten $\geq$ 2000/μl b) Neutrophile $\geq$ 1500/μl c) Thrombozyten $\geq$ 100×10^3/μl d) Hämoglobin $\geq$ 9.0 g/dl e) AST $\leq$ 3 $\times$ ULN f) ALT $\leq$ 3 $\times$ ULN - g) Gesamtbilirubin $\leq$ 1.5 $\times$ ULN (außer bei Patienten mit Gilbert Syndrom, die Gesamtbilirubin von $<$ 3.0 mg/dl haben können)

KURZPROTOKOLL **Race-IT**

- h) GFR $\geq$ 15 ml/min ohne Hydronephrose. Bei Hydronephrose sollte vor Einschluss eine Drainage erfolgen, vorzugsweise durch Nephrostomie, alternativ durch Ureterstent. Bestimmung der GFR durch Messung der Kreatinin-Clearance (CrCl) oder Clearance-Schätzung (Cockcroft-Gault Formel)
- Einwilligungserklärung:
- a) Teilnehmer müssen eine Einverständniserklärung datiert und unterzeichnet haben, die von der Ethikkommission genehmigt wurde und den regulatorischen und lokalen Richtlinien entspricht. Dies muss erfolgen, bevor studienspezifische Maßnahmen, die nicht Teil der normalen Patientenversorgung sind, durchgeführt werden.
- b) Teilnehmer müssen willens und in der Lage sein, sich an geplante Visiten, den Behandlungsplan, Labortests und andere Anforderungen der Studie zu halten
- Körpergewicht von 35 bis 160 kg
- Weibliche Patienten mit Gebärpotential müssen einen negativen Serum-Schwangerschaftstest bei Studienstart haben
- Gebärfähige Frauen (Women of childbearing potential=WOCBP) und sexuell aktive Männer (WOCBP) müssen eine kontrazeptive Methode mit einer Fehlerrate < 1 %/Jahr anwenden (siehe Appendix 15.7). Diese Patienten werden angewiesen, die Kontrazeption anzuwenden für die Zeit zwischen dem Einschluss in die Studie und der Operation (die zu Sterilität führt). Nicht gebärfähige Frauen (z. B. Postmenopause oder Z. n. chirurgischer Sterilisation) und sterile Männer benötigen keine Kontrazeption. Patienten, die keine Operation durchlaufen oder im seltenen Fall einer Fertilitäts-erhaltenden Zystektomie soll eine effektive Kontrazeption für 5 Monate nach der letzten Gabe von Nivolumab erfolgen. Im letztgenannten Fall ist ein Serum-Schwangerschaftstest am Ende der 5 Monate für WOCPB erforderlich.

Ausschlusskriterien

- Metastasierte Erkrankung definiert als Fernmetastasen oder suspekte Lymphknoten (> 10 mm kurze Achse) außerhalb des Beckens (oberhalb der Aortenbifurkation) gemäß RECIST 1.1 Kriterien. Vergrößerte Lymphknoten im Becken unterhalb oder im Bereich der Aortenbifurkation sind KEIN Ausschlusskriterium unabhängig von der Größe
- Vorherige Chemotherapie vor der Behandlung (ausgenommen intravesikale Chemotherapie)
- Vorherige Strahlentherapie des Beckens
- Aktive, bekannte oder vermutete Autoimmunerkrankung (ausgenommen: Vitiligo, allergische Rhinitis/Asthma, Typ 1-Diabetes mellitus, Rest-Hypothyreoidismus verursacht durch eine Autoimmunerkrankung, die nur einer Hormonersatztherapie bedarf, Psoriasis, die keiner systemische Behandlung bedarf oder Zustände, die in Abwesenheit eines externen Auslösers nicht zu erwarten sind)
- Immunsuppressive Therapie mit Corticosteroiden oder anderen Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor Verabreichung der Studienmedikation (ausgenommen: inhalative oder topische Steroide und Nebennierenhormonersatztherapie wenn keine aktive Autoimmunerkrankung vorliegt)
- Experimentelle Therapie oder Studienteilnahme zum Zeitpunkt des Einschlusses oder innerhalb von 4 Wochen vor Einschluss
- Vorherige Behandlung mit anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2- oder anti-CTLA-4-Antikörpern oder anderen Antikörpern oder Medikamenten, die die T-Zell-Costimulation oder Immun-Checkpoint-pathways als Ziel haben (ausgenommen: BCG-Therapie).

KURZPROTOKOLL

Race-IT

- Jegliche unkontrollierte oder schwerwiegende kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankung nach Einschätzung des Prüfers, inklusive i) NYHA funktionale Klasse III oder IV, Herzinsuffizienz, instabile oder schlecht kontrollierte Angina pectoris, unkontrollierte Hypertonie, schwere Arrhythmien oder Myokardinfarkt innerhalb von 12 Monaten vor Einschluss; ii) Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung, die symptomatisch ist oder die Entdeckung und das Management von Medikamenten-abhängigen Toxizitäten erschweren könnte
- Nierenerkrankung im Endstadium, definiert als GFR < 15 ml/min oder Dialysepflicht ohne Hydronephrose. Bei Hydronephrose sollte vor Einschluss eine Drainage erfolgen, vorzugsweise durch Nephrostomie, alternative durch Ureterstent
- Thromboembolische Ereignisse, z.B. Lungenembolie oder Schlaganfall in den letzten 3 Monaten vor Einschluss
- Andere aktive Tumorerkrankungen (ausgenommen Basaliom der Haut, Carcinoma in situ der Cervix und inzidentielles Prostatakarzinom). Ein Tumor gilt nicht als aktiv nach kurativer Therapie und 5 Jahren Nachsorge ohne pathologische Befunde
- Operation mittleren oder ausgedehnten Ausmaßes oder Trauma innerhalb von 4 Wochen vor Einschluss (ausgenommen transurethrale Resektion der Blase, Nephrostomie, Ureterschleife oder Biopsie)
- Nicht beherrschbare und schwerwiegende somatische oder mentale Erkrankung
- Alter < 18 Jahre
- Patienten mit deutlichen Hinweisen der Incompliance für die Durchführung von medizinischen Maßnahmen oder der Unfähigkeit, ein verlässliches Einverständnis zu erteilen
- Patienten, die inhaftiert oder unfreiwillig per Gericht oder anderer Autoritäten eingewiesen wurden (§ 40 Abs. 1. S. 3 Nr. 4 AMG)
- Patienten, die unfähig sind, ihr Einverständnis zu erteilen, weil sie nicht das Wesen, die Bedeutung und die Konsequenzen der klinischen Studie erfassen können und die deshalb anhand der Fakten keine rationale Entscheidung treffen können (§ 40 Abs. 1. S. 3. Nr. 3a AMG)
- Schwangere oder stillende Frauen oder gebärfähige Frauen, die keine effektive Methode der Kontrazeption (Fehlerrate Kontrazeption < 1 %/Jahr) anwenden. [Akzeptable Methoden der Kontrazeption sind: Implantate (Spirale), injizierbare Kontrazeptiva, kombinierte orale Kontrazeptiva, intrauterine Pessare (nur Hormonpessare), sexuelle Abstinenz oder Vasektomie des Partners, siehe Appendix 15.7)
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einer Prüfsubstanz in den letzten 30 Tagen vor Einschluss oder 7 Halbzzeiten der vorherigen Prüfmedikation, das jeweils längere ist zutreffend
- Überempfindlichkeit gegen Nivolumab oder dessen Inhaltsstoffe
- Vorherige Organtransplantation
- Positives Testergebnis für Hepatitis B oder C, das eine akute oder chronische Infektion anzeigt
- Positiver HIV Test oder AIDS
- Schwerwiegender oder unkontrollierter medizinischer Zustand oder aktive Infektion, die nach Meinung des Prüfers das Risiko für die Studienteilnahme, die Gabe der Prüfmedikation oder für eine protokollgemäße Therapie des Patienten erhöht
- Gastrointestinale Erkrankungen, insbesondere solche, die ein hohes Risiko für eine Perforation oder Fistelbildung haben inkl. i) aktives Magengeschwür oder aktive entzündliche Darmerkrankung (inkl. ulzerative Colitis und Crohn'sche Erkrankung) Divertikulose, Cholezystitis, symptomatische Cholangitis oder Appendizitis im Screening und/oder ii) Anamnese abdominaler Fistel oder Darmperforation innerhalb 6 Monaten vor erster Gabe des Studienmedikaments

KURZPROTOKOLL
Race-IT

Alter	18 Jahre und älter
Sponsor	Bristol-Myers Squibb
Förderer	Technische Universität München
Registrierung in anderen Studienregistern	ClinicalTrials.gov NCT03529890 (primäres Register) EudraCT 2018-001823-38