

Een open-label gerandomiseerd fase 3 onderzoek met BMS-936558 (Nivolumab) versus keuze van de onderzoeker bij patiënten met gevorderd (niet operabel of gemetastaseerd) melanoom bij wie progressie plaatsvindt na anti-CTLA-4-therapie.

Gepubliceerd: 08-11-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primaire doelstelling* Vergelijken van het objectieve respons percentage en de totale overleving van BMS-936558 met gebruik van het product/de producten naar keuze van de onderzoeker bij proefpersonen met gemetastaseerd melanoom.Secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39162

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA209-037

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BMS-936558, Dacarbazine of paclitaxel/carboplatin), Vergeevorderd melanoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling wordt gemeten aan de hand van de primaire eindpunten OS en ORR bij alle gerandomiseerde proefpersonen. De OS is gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot aan de datum van overlijden. Voor proefpersonen waarvan geen schriftelijk bewijs van overlijden bestaat, worden er geen gegevens over OS meer geregistreerd vanaf de laatste datum dat de proefpersoon nog in leven was. De OS zal continu worden opgevolgd terwijl de proefpersonen het onderzoeksgeneesmiddel gebruiken, en om de 3 maanden via persoonlijk of telefonisch contact nadat de proefpersonen met het onderzoeksgeneesmiddel zijn gestopt.

De ORR is gedefinieerd als het aantal personen met een beste algehele respons (best overall response, BOR) of een volledige respons (complete response, CR) of partiële respons (partial response, PR), gedeeld door het aantal gerandomiseerde proefpersonen. De BOR is gedefinieerd als de toekenning van de beste respons, zoals bepaald door de IRC, die geregistreerd is tussen de datum van randomisatie en de datum van objectief gedocumenteerde progressie

overeenkomstig de RECIST 1.1.-criteria of de datum van de volgende therapie, welk van de gebeurtenissen het eerste plaatsvindt. Voor proefpersonen zonder gedocumenteerde progressie of volgende therapie zullen alle beschikbare toekenningen van respons bijdragen aan de beoordeling van de BOR.

Secundaire uitkomstmaten

De eerste secundaire doelstelling (het vergelijken van de PFS) wordt voor alle gerandomiseerde proefpersonen gemeten aan de hand van het eindpunt PFS. Dit is gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot aan de datum van de eerste gedocumenteerde progressie, zoals bepaald door de IRC, of tot aan het overlijden door welke oorzaak dan ook, welk van de twee het eerste gebeurt. Voor proefpersonen die overlijden zonder dat er ziekteprogressie is gedocumenteerd, zal de dag van hun overlijden als de datum van progressie worden beschouwd. Voor proefpersonen die geen progressie hadden noch overleden zijn, worden geen gegevens meer geregistreerd vanaf de datum van de laatste evalueerbare tumorbeoordeling. Voor proefpersonen die tijdens het onderzoek geen enkele tumorbeoordeling hebben gehad en niet zijn overleden, worden geen gegevens meer geregistreerd vanaf de datum waarop ze zijn gerandomiseerd. Van proefpersonen die met een volgende behandeling voor hun melanoom zijn begonnen zonder dat er eerder progressie is gemeld, worden geen gegevens meer geregistreerd vanaf de laatste evalueerbare tumorbeoordeling vóór de aanvang van de volgende behandeling voor melanoom.

De tweede secundaire doelstelling wordt gemeten aan de hand van dezelfde primaire eindpunten, d.w.z. ORR en OS bij proefpersonen in de subgroepen

PD-L1-positief en PD-L1-negatief.

De derde secundaire doelstelling (het evalueren van de HRQoL) wordt voor alle gerandomiseerde proefpersonen gemeten aan de hand van de gemiddelde veranderingen ten opzichte van de screening/baseline in de EORTC QLQ-C30-globale gezondheidsstatus-/samengestelde QoL-schaal en aan de hand van de gemiddelde veranderingen ten opzichte van de screening/baseline in de resterende EORTC QLQ-C30-schalen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het risico om tijdens het leven een invasief melanoom te ontwikkelen is drastisch toegenomen en de algehele mortaliteit door melanomen blijft stijgen. Hoewel er in 2011 twee nieuwe middelen, ipilimumab en vemurafenib, zijn goedgekeurd voor gevorderd melanoom, is er nog altijd een grote onvoorziene behoefte voor patiënten die progressie vertonen na behandeling met ipilimumab en vemurafenib. Het is aangetoond dat door monotherapie met ipilimumab met een dosering van 3 mg/kg de overleving van eerder behandelde proefpersonen met gemetastaseerd melanoom met 2 jaar is toegenomen in vergelijking met behandeling met een vaccin (26% vs. 14%). Ipilimumab met een dosering van 3 mg/kg is zowel in de EU als in de VS goedgekeurd voor behandeling van gevorderd melanoom zonder beperking van de BRAF-status. In de VS is ipilimumab goedgekeurd zonder beperking voor de fase van de therapie, terwijl ipilimumab in de EU geïndiceerd is voor patiënten met gevorderd melanoom die al eerder zijn behandeld.

Ongeveer 50% van de gevallen van melanoom zijn BRAF-mutatiepositief, en vemurafenib is geïndiceerd voor de behandeling van BRAF V600E-mutatiepositief gevorderd melanoom. Vemurafenib is een krachtige remmer van mutatiepositief BRAF en heeft een hoger totaal overlevingsvoordeel aangetoond in vergelijking met dacarbazine: het risicopercentage voor overlijden is 0,62 en de mediane totale overleving is 13,2 maanden versus 9,6 maanden voor respectievelijk vemurafenib en dacarbazine.

Naast deze twee middelen is er geen enkel ander middel dat in een fase 3

gerandomiseerd onderzoek een totaal overlevingsvoordeel heeft aangetoond. Dacarbazine is door de Amerikaanse FDA en de EMA goedgekeurd voor behandeling van gemetastaseerd melanoom: het gemelde objectieve responspercentage is 5% tot 20%, maar deze respons is van korte duur. Andere geneesmiddelen zoals temozolomide hebben niet geleid tot significante verbetering van de overleving in vergelijking met dacarbazine: de mediane totale overleving is respectievelijk 7,7 maanden versus 6,4 maanden. Fotemustine is goedgekeurd en wordt in de EU gebruikt, en vertoont een responspercentage van 15% en een mediane overleving van 7,3 maanden. Ten slotte is carboplatine/paclitaxel een ander vaak gebruikt behandelingsregime met cytotoxische middelen dat aanbevolen wordt door de klinische NCCN- en ESMO-richtlijnen: de responspercentages liggen rond de 11% en de mediane totale overleving is ongeveer 10,5 maanden. De behandelingen met cytotoxische middelen worden vrij goed verdragen; ze hebben hoofdzakelijk hematologische bijwerkingen.

De hoogst onvoorziene behoefte voor proefpersonen met gevorderd melanoom is momenteel voor diegenen die progressief zijn na behandeling met ipilimumab, ongeacht hun BRAF-status, en vemurafenib bij een BRAF V600 mutatie, gezien het feit dat dit de enige twee middelen zijn die in een fase 3-onderzoek een totaal overlevingsvoordeel hebben aangetoond. In een poging om een homogene populatie in dit onderzoek op te nemen, wordt van de proefpersonen vereist dat ze progressief zijn na behandeling met anti-CTLA-4 en, als BRAF V600 mutatiepositief, dat ze ook progressie vertoond hebben na behandeling met een BRAF-remmer.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- * Vergelijken van het objectieve respons percentage en de totale overleving van BMS-936558 met gebruik van het product/de producten naar keuze van de onderzoeker bij proefpersonen met gemetastaseerd melanoom.

Secundaire doelstellingen

- * Vergelijken van de progressievrije overleving van BMS-936558 met het product/de producten naar keuze van de onderzoeker bij proefpersonen met gemetastaseerd melanoom.
- * Evalueren of PD-L1-expressie een predictieve biomarker is de objectieve respons (objective response rate, ORR) en algehele overleving (overall survival, OS).
- * Evalueren van de gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven (health-related quality of life, HRQoL) aan de hand van de QLQ-C30-test van de Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC).

Verkennde doelstellingen

- * Het bepalen van de duur en de tijd tot objectieve respons van BMS-936558 en het product/de producten naar keuze van de onderzoeker bij proefpersonen met

gemetastaseerd melanoom.

- * Het beoordelen van de algehele veiligheid en verdraagbaarheid van BMS-936558 en die van het product/de producten naar keuze van de onderzoeker.
- * Het karakteriseren van de farmacokinetiek van BMS-936558 en het verkennen van de relaties tussen blootstelling en respons met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid.
- * Het karakteriseren van de immunogeniciteit van BMS-936558.
- * Het verkennen van potentiële biomarkers in verband met de klinische respons op BMS 936558 door het analyseren van tumorweefselmonsters en serum op proteïnen, inclusief maar niet beperkt tot PD-1, PD-L1 en PD-L2, en van populaties van lymfocytair cellen die een rol spelen bij het reguleren van immuunrespons, in vergelijking met de klinische uitkomsten.
- * Het beoordelen van de effecten die de natuurlijke genetische variatie (SNP*s) in bepaalde genen, inclusief maar niet beperkt tot PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, heeft op de klinische eindpunten en/of op het optreden van bijwerkingen.
- * Het beoordelen van veranderingen in de gezondheidsstatus in de behandelingsgroepen aan de hand van de EuroQoL EQ-5D-test gedurende de behandelingsperiode en tijdens de visites voor het vervolgen van de overleving.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, gerandomiseerd, fase 3-onderzoek bij volwassenen (* 18 jaar) proefpersonen met niet-resecteerbaar of gemetastaseerd (gevorderd) melanoom die één of hooguit twee eerdere behandelingsregimes in de gemetastaseerde setting hebben ontvangen. De proefpersonen zullen binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie worden geselecteerd om de geschiktheid voor deelname te bepalen. Proefpersonen worden toegewezen aan één van twee behandelingsgroepen: BMS-936558 (3 mg/kg om de 2 weken) of (een) product(en) naar keuze van de onderzoeker (dacarbazine 1000 mg/m² of carboplatine AUC6/paclitaxel 175 mg/m² om de 3 weken). De randomisatie wordt gestratificeerd en in evenwicht gebracht op grond van de volgende factoren: PD-L1-expressie (PD-L1-positief vs. PD-L1-negatief), BRAF-status (wild-type vs. mutatiepositief) en eerdere respons op anti-CTLA-4-therapie (klinisch voordeel van eerdere anti-CTLA-4-therapie vs. geen klinisch voordeel van eerdere anti-CTLA-4-therapie). De behandeling dient binnen 3 dagen na de randomisatie te worden gestart. BMS-936558 of het product/de producten naar keuze van de onderzoeker wordt/worden op dag 1 van iedere kuur via een infuus toegediend. Een kuur is gedefinieerd als 2 weken voor BMS-936558 en 3 weken voor het product/de producten naar keuze van de onderzoeker. Dit onderzoek bestaat uit 3 fasen: screening (max. 28 dagen), behandeling en opvolging. De behandeling gaat door totdat er gedocumenteerde ziekteprogressie optreedt, de behandeling wordt stopgezet als gevolg van toxiciteit, de toestemming wordt ingetrokken of het onderzoek eindigt. Na de beëindiging van de opvolgingsbezoeken wordt de proefpersoon elke 3 maanden gevolgd voor overleving.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De medische interventies voor dit onderzoek omvatten BMS-936558 en (een) product(en) naar keuze van de onderzoeker (dacarbazine en carboplatin/paclitaxel). Alle producten worden door de sponsor geleverd. BMS-936558 of het product/de producten naar keuze van de onderzoeker wordt/worden op dag 1 van iedere kuur via een infuus toegediend. Een kuur is gedefinieerd als 2 weken voor BMS-936558 en 3 weken voor het product/de producten naar keuze van de onderzoeker. BMS-936558 wordt als IV infuus gegeven gedurende 60 minuten, dacarbazine gedurende 30-60 minuten. Paclitaxel wordt intraveneus toegediend gedurende 180 minuten gevolgd door carboplatin gedurende 30 minuten.

Inschatting van belasting en risico

Als onderdeel van het onderzoek zal van de patiënten worden verwacht dat ze voor meerdere bezoeken naar het ziekenhuis komen. De patiënten zullen de volgende onderzoeken ondergaan: lichamelijk onderzoek, meting van vitale functies zoals zuurstofverzadiging, bloedtesten voor beoordeling van de veiligheid en een zwangerschapstest (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd). Patiënten zullen ook gevolgd worden voor het optreden van bijwerkingen. Daarnaast zullen patiënten om de 6 weken (vanaf week 9) een CT- of MRI scan krijgen, tot ziekteprogressie of het staken van de behandeling. Bij die patiënten die gerandomiseerd zijn voor BMS-936558, zal er bij bepaalde visites bloed worden afgenomen voor farmacokinetiek en immunogeniciteit. Alle procedures worden door daarvoor opgeleide medisch deskundigen uitgevoerd. Zij zullen alles in het werk stellen om risico's of ongemak voor de patiënt tot een minimum te beperken. Behandelingen tegen kanker hebben vaak bijwerkingen, waaronder sommigen die levensbedreigend zijn. Tijdens deze studie wordt gebruik gemaakt van een onafhankelijke data monitoring committee om de effectiviteit en veiligheid van BMS-936558 versus het product/de producten naar keuze van de onderzoeker (dacarbazine en carboplatine/paclitaxel) te controleren.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
Woerden 3447 GX
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9

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. Schriftelijke ondertekende geïnformeerde toestemming
2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performance status van * 1
3. Histologisch bevestigd melanoom stadium III (inoperabel) of fase IV.
4. Meetbare ziekte volgens een CT- of MRI-scan overeenkomstig de RECIST 1.1-criteria.
5. Voorafgaand aan de behandeling moet er een recent tumorbipt, verkregen via een kernnaald, excisie of punch biopsie, verstrekt worden voor het bepalen van de PD L1-status vóór de randomisatie en voor verkennende biomarkeranalyses. Het bipt moet afkomstig zijn van een niet operabele plaats of van een metastase en de patient mag geen systemische therapie hebben gehad tussen het moment van de biopsie en de randomizatie. Om te kunnen worden gerandomiseerd, moet een patient kunnen worden geclassificeerd als PD-L1 positief, PD-L1 negatief or PD-L1 onbekend. Indien er onvoldoende tumormateriaal aanwezig is van het recente bipt van een niet operabele plaats of metastase, voor de start van de screening, dan moeten patienten toestemming geven voor een tumorbipt voor biomarker analyse.
6. Proefpersonen moeten instemmen met het verkrijgen van bestaand, met formale gefixeerd, in paraffine ingebed (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE) materiaal (*opgeslagen monster*) (blok of minimaal 10 ongekleurde coupes), indien beschikbaar, voor het uitvoeren van correlatieve onderzoeken.
7. Proefpersonen moeten objectief bewijs hebben van ziekteprogressie (bijv. klinisch of radiologisch) tijdens of na tenminste 1 (V600 wildtype) of tenminste 2 (V600 mutatiepositief) eerdere behandelingsregimes voor gevorderd melanoom.

* Proefpersonen met BRAF wild-type:

- Objectieve evidentie van progressie van de ziekte (progression of disease, PD) post (tijdens of na) behandeling met een anti-CTLA-4-therapie voor gevorderd melanoom.

EN

- Behalve progressie post anti-CTLA-4-therapie moeten proefpersonen die een ander behandelingsregime hebben ontvangen, objectieve evidentie hebben van progressie van de ziekte (PD) tijdens of na ten minste 1 cyclus van behandeling voor gevorderd melanoom.

* Proefpersonen die BRAF V600-mutatiepositief zijn:

- Objectieve evidentie van progressie van de ziekte (PD) post behandeling met een anti-CTLA-4-therapie voor gevorderd melanoom.

EN

- Behalve progressie post anti-CTLA-4-therapie moeten proefpersonen objectieve evidentie hebben van progressie van de ziekte (PD) post behandeling met een BRAF-remmer.

- Proefpersonen mogen eerdere anti-CTLA-4-therapie en een BRAF-remmer in elke willekeurige volgorde of tegelijk ontvangen hebben.

8. Eerdere chemotherapie of immunotherapie (tumorvaccin, cytokine of groeifactor toegediend om de tumor te behandelen) moet ten minste 4 weken voor de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel voltooid zijn, en alle bijwerkingen moeten ofwel naar de baselinewaarde teruggekeerd ofwel gestabiliseerd zijn.

9. Eerdere anti-CTLA-4-therapie moet ten minste 6 weken voor de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel voltooid zijn.

10. Eerdere radiotherapie moet ten minste 2 weken voor de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel voltooid zijn.

11. De laboratoriumwaarden bij de screening moeten aan de volgende criteria voldoen en binnen 14 dagen voor de randomisatie verkregen worden:

i. WBC (witte bloedcellen) * 2000/ul

ii. Neutrofielen * 1500/ul

iii. Bloedplaatjes * 100×10^3 /ul

iv. Hemoglobine * 9,0 g/dl

v. Creatinine Serumcreatinine * 1,5 x ULN of CrCl > 40 ml/min (aan de hand van de Cockcroft Gault-formule)

vi. AST/ALT * 3 x ULN

vii. Bilirubine * 1,5 x ULN (behalve voor proefpersonen met het syndroom van Gilbert, die een totaal bilirubinegehalte < 3,0 mg/dl mogen hebben).

12. Mannen en vrouwen van * 18 jaar oud.

13. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten (een) anticonceptiemethode(n) gebruiken volgens de tabellen in Bijlage 1. Dacarbazine, carboplatine en paclitaxel zijn teratogeen. De bestaande hoeveelheid informatie is onvoldoende om de teratogeniciteit voor nivolumab te evalueren. Bij een teratogeen onderzoeksgeneesmiddel en/of als er onvoldoende informatie bestaat om de teratogeniciteit te evalueren (er zijn geen preklinische studies uitgevoerd), is/zijn er (een) uiterst effectieve anticonceptiemethode(n) vereist (met een faalpercentage van minder dan 1% per jaar). De methoden en duur van de anticonceptie voor elke persoon moeten in overleg met de onderzoeker bepaald worden. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten de instructies voor anticonceptie volgen wanneer de halfwaardetijd van het onderzoeksgeneesmiddel meer dan 24 uur bedraagt; het gebruik van anticonceptie moet nog tijdens een periode van 30 dagen doorgaan plus de tijd die nodig is om het onderzoeksgeneesmiddel vijf halfwaardetijden te laten ondergaan. De halfwaardetijd van BMS-936558 bedraagt maximaal 25 dagen; daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden en die BMS-936558 gekregen hebben, gedurende 23 weken na de laatste dosis BMS-936558 een adequate methode gebruiken om zwangerschap te voorkomen. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten de instructies voor anticonceptie volgen wanneer de

halfwaardetijd van het onderzoeksgeneesmiddel minder dan 24 uur bedraagt; het gebruik van anticonceptie moet nog tijdens een periode van 30 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksproduct doorgaan. De halfwaardetijd van dacarbazine, carboplatine en paclitaxel bedraagt minder dan 24 uur. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden en die dacarbazine, carboplatine of paclitaxel gekregen hebben, 30 dagen na de laatste dosis dacarbazine, carboplatine of paclitaxel een adequate methode gebruiken om zwangerschap te voorkomen.

14. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een negatieve zwangerschapstest op serum of urine hebben (minimale gevoeligheid 25 IE/l of equivalente eenheden van HCG) binnen 24 uur voordat ze met het onderzoeksproduct beginnen.

15. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven

16. Mannen die seksueel actief zijn met een vrouw die zwanger kan worden moeten welke anticonceptiemethode dan ook gebruiken die een faalpercentage van minder dan 1% per jaar heeft (zie Bijlage 1). De onderzoeker zal de anticonceptiemethoden en de tijdsperiode dat anticonceptie moet worden toegepast beoordelen. Mannen die seksueel actief zijn met een vrouw die zwanger kan worden moeten de instructies voor anticonceptie volgen wanneer de halfwaardetijd van het onderzoeksgeneesmiddel meer dan 24 uur bedraagt; het gebruik van anticonceptie moet nog doorgaan tijdens een periode van 90 dagen plus de tijd die nodig is om het onderzoeksgeneesmiddel vijf halfwaardetijden te laten ondergaan. De halfwaardetijd van BMS-936558 bedraagt maximaal 25 dagen. Daarom moeten mannen die BMS-936558 gekregen hebben en seksueel actief zijn met een vrouw die zwanger kan worden, 31 weken na de laatste dosis BMS-936558 anticonceptie blijven toepassen. De halfwaardetijd van dacarbazine, carboplatine en paclitaxel bedraagt minder dan 24 uur. Echter, volgens de productlabel van dacarbazine moeten mannen die dacarbazine gekregen hebben en seksueel actief zijn met een vrouw die zwanger kan worden, minimaal 6 maanden na de laatste dosis dacarbazine een effectieve anticonceptiemethode gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Actieve hersenmetastase of leptomeningeale metastase. Proefpersonen met hersenmetastasen komen in aanmerking als ze hiervoor behandeld zijn, en ze mogen geen door een magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) aangetoonde evidentie van progressie gedurende minimaal 8 weken hebben en geen immunosuppressieve doses van systemische corticosteroïden (> 10 mg prednison per dag of een equivalent hiervan) nodig hebben gedurende minimaal 2 weken voor de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.
2. Oculair melanoom.
3. Proefpersonen van wie de BRAF-status van het melanoom onbekend is.
4. Elke willekeurige behandeling in een onderzoek met BMS-936558.
5. Eerdere systemische therapie voor het melanoom met zowel dacarbazine als carboplatine en paclitaxel. Eerdere systemische therapie met een van de behandelingen is toegestaan.
6. Elke ernstige of niet-gecontroleerde medische stoornis of actieve infectie die naar het oordeel van de onderzoeker het risico kan verhogen dat gepaard gaat met deelname aan het onderzoek en toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, of die zou verhinderen dat de proefpersoon de therapie volgens dit protocol kan ontvangen.

7. Proefpersonen met eerdere maligniteiten (met uitzondering van niet-melanome huidkanker, in situ blaaskanker, maag- of darmkanker, baarmoederhalskanker/-dysplasie of in situ borstkanker) zijn uitgesloten, tenzij er ten minste 2 jaar voorafgaand aan de start van het onderzoek een complete remissie werd bereikt en er geen extra therapie nodig is of naar verwachting nodig, is tijdens de onderzoeksperiode.
8. Proefpersonen met actieve, gekende of vermoedelijke auto-immuunziekte. Proefpersonen met vitiligo, diabetes mellitus type I, residuele hypothyreoïdie als gevolg van een auto immuunstoornis die alleen hormoonsubstitutie vereist, psoriasis waarvoor geen systemische behandeling nodig is, of aandoeningen die naar verwachting niet terugkomen bij afwezigheid van een externe trigger, mogen ingesloten worden.
9. Proefpersonen met een aandoening die binnen 14 dagen na de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel een systemische behandeling met ofwel corticosteroïden (> 10 mg prednison per dag of een equivalent hiervan) ofwel andere immunosuppressiva vereist. Inhalatie- of topische steroïden en bijnier vervangende steroïdedoseringen > 10 mg prednison per dag of equivalent, zijn toegestaan in de afwezigheid van actieve auto-immuunziekte.
10. Proefpersonen die eerder therapie ontvangen hebben met een anti-PD-1, anti-PD-L1- of anti-PD-L2-middel (of elk willekeurig ander antilichaam of geneesmiddel dat specifiek gericht is op medestimulering van T-cellen of paden met controlepunten, behalve een anti-CTLA-4-therapie zoals hierboven beschreven is).
11. Gekend drugs- of alcoholmisbruik.
12. Iedere positieve uitslag voor hepatitis B-virus of hepatitis C-virus, die wijst op acute of chronische infectie.
13. Gekende voorgeschiedenis van positief testen voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of gekend verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids).
14. Proefpersonen met een gekende voorgeschiedenis van de volgende bijwerkingen van anti-CTLA-4-therapie op grond van de CTCAE v4.0-criteria:
 - i) Bijwerking van anti-CTLA-4-therapie van graad * 4, behalve al verdwenen misselijkheid, vermoeidheid, infuus reacties of endocrinopathieën waarbij de klinische symptomen gecontroleerd konden worden met de juiste hormoonsubstitutie therapie. Graad 3 bijwerkingen gerelateerd aan anti-CTLA-4 therapie moeten zijn verdwenen of onder controle zijn binnen 12 weken.
 - ii) Elke oogpijn van * graad 2 of vermindering van de gezichtsscherpte die niet op plaatselijke behandeling heeft gereageerd en niet verbeterd is naar * ernstigheidsgraad 1 binnen 2 weken na aanvang van de plaatselijke behandeling, of waarvoor systemische behandeling nodig was.
 - iii) Elke sensorische neurologische toxiciteit van * graad 3.
 - iv) Alle afwijkende laboratoriumwaarden van graad 4, behalve AST, ALT of totale bilirubinegehalte;
 - AST of ALT > 10 x ULN
 - Totaal bilirubinegehalte > 5 x ULN
 - v) Proefpersonen die infliximab of andere immunosuppressiva, inclusief mycofenolzuur, nodig hadden voor controle van geneesmiddelen toxiciteit.
 - vi) Elke andere bijwerking van de anti-CTLA-4-therapie die blijvende stopzetting van de anti-CTLA-4-therapie vereist.
15. Voorgeschiedenis van neurologische toxiciteit van graad * 3.
16. Voorgeschiedenis van allergie van graad * 3 tegen bestanddelen van het

onderzoeksgeneesmiddel.

17. Vrouwen die zwanger kunnen worden, zwanger zijn of borstvoeding geven.

18. Vrouwen met een positieve zwangerschapstest bij de inschrijving of voor de toediening van de onderzoeksmedicatie.

19. Gevangenen of proefpersonen die tegen hun zin in opgesloten zijn.

20. Proefpersonen die gedwongen worden vastgehouden voor behandeling van een psychiatrische of een lichamelijke ziekte (bv. besmettelijke ziekte).

21. Proefpersonen die momenteel deelnemen aan een ander klinisch onderzoek dat behandeling met medicaties, bestraling of een operatie inhoudt.

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:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-06-2013
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BMS-936558
Generieke naam:	Nivolumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	DTIC
Generieke naam:	Dacarbazine

Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Paraplatin
Generieke naam:	Carboplatin
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxol
Generieke naam:	Paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-05-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-06-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-06-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-08-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-08-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-01-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	24-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2012-001828-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01721746
CCMO	NL41284.031.12

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 22-11-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

17-11-2021