

Een open-label, fase 2-onderzoek met één enkele groep naar Nivolumab (BMS-936558) bij proefpersonen met gerecidiveerd of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) na falen van een autologe stamceltransplantatie (Autologous Stem Cell Transplant, ASCT) of na falen van ten minste twee voorafgaande chemotherapeutische behandelingen met meerdere middelen bij proefpersonen die niet in aanmerking komen voor ASCT

Gepubliceerd: 20-02-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Onderzoekshypothese: Behandeling met nivolumab (BMS-936558) leidt tot een klinisch voordeel, aangetoond door een klinisch zinvol objectief responspercentage, waaronder een duurzame respons met een aanzienlijke vermindering van de tumorlast. Primaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Non-Hodgkin B-cel lymfomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40237

Bron

Verkorte titel

CA209-139

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Recidiverend of Refractair Diffuus Grootcellig B-cellymfoom (DLBCL)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autologe, BMS-936558, Gerecidiveerd of refractair DLBCL, Nivolumab, Stamceltransplantatie (ASCT)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling wordt gemeten met het primaire eindpunt van het objectief responspercentage (ORR) zoals beoordeeld door een onafhankelijke radiologische toetsingscommissie (IRRC). Het wordt gedefinieerd als het aantal proefpersonen met een beste algehele respons (Best overall response, BOR) of een volledige respons (CR) of partiële respons (PR), overeenkomstig de herziene criteria van de internationale werkgroep voor non-Hodgkin-lymfoom (International Working Group Criteria for non-Hodgkin Lymphoma) gedeeld door het aantal behandelde proefpersonen. De uiteindelijke analyse van het primaire eindpunt vindt plaats minstens 6 maanden na de eerste dosis van de

onderzoeksbehandeling van de laatst ingeschreven proefpersoon. De BOR is gedefinieerd als de toekenning van de beste respons die geregistreerd is tussen de datum van de eerste dosis en de datum van objectief gedocumenteerde progressie overeenkomstig de herziene criteria van de internationale werkgroep voor non-Hodgkin-lymfoom 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 het bepalen van de BOR. Met het oog op de analyse wordt een proefpersoon in de noemer meegeteld (als non-responder), als een proefpersoon één dosis krijgt en zonder een beoordeling met het onderzoek stopt, of volgende therapie krijgt vóór de beoordeling.

Secundaire uitkomstmaten

De eerste secundaire doelstelling wordt gemeten aan de hand van de duur van ORR (DOR) op basis van de beoordeling door de IRRC. DOR wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste respons (CR of PR) tot de datum van de eerste objectief gedocumenteerde progressie zoals bepaald overeenkomstig de herziene criteria van de internationale werkgroep voor non-Hodgkin-lymfoom of overlijden door welke oorzaak dan ook, welk van de twee het eerste gebeurt. Van de proefpersonen die geen progressie tonen noch overlijden, wordt de DOR op de datum van de laatste evalueerbare tumorbeoordeling achtergehouden. Dit eindpunt wordt alleen beoordeeld bij proefpersonen met een objectieve CR of PR respons. Het tweede secundaire eindpunt wordt gemeten aan de hand van het percentage volledige remissie (CRR) op basis van de beoordeling door de IRRC. De CRR wordt gedefinieerd als het aantal proefpersonen met een BOR of CR, overeenkomstig de

herziene criteria van de internationale werkgroep voor non-Hodgkin-lymfoom, gedeeld door het aantal behandelde proefpersonen. De BOR wordt op dezelfde wijze als hierboven gedefinieerd.

De derde secundaire doelstelling wordt gemeten aan de hand van progressievrije overleving (PFS) op grond van beoordeling door de IRRC. Dit is gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis tot aan de datum van de eerste gedocumenteerde progressie, zoals bepaald door de IRRC, 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 gemeld is, 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 beoordeling. Voor proefpersonen die tijdens het onderzoek geen enkele beoordeling hebben gehad en niet zijn overleden, worden geen gegevens meer geregistreerd vanaf de datum van de eerste dosis. Voor proefpersonen die met welke volgende anti-kankertherapie dan ook zijn begonnen zonder dat er eerder progressie gemeld is, worden geen gegevens meer geregistreerd vanaf de laatste evalueerbare beoordeling vóór de aanvang van de volgende anti-kankertherapie.

De vierde secundaire doelstelling wordt gemeten aan de hand van de ORR op grond van beoordeling door de onderzoeker. Door de onderzoeker beoordeelde ORR wordt gedefinieerd zoals hierboven werd beschreven voor het primaire eindpunt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Nivolumab (BMS-936558) is in klinische ontwikkeling voor de behandeling van proefpersonen met solide tumoren en hematologische maligniteiten als zowel een monotherapie als in combinatie met ipilimumab. Het doel van dit onderzoek (CA209-139) is te bepalen of behandeling van patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) met nivolumab kan leiden tot een klinisch voordeel. De beoogde patiënten zijn eerder gerecidiveerd of reageerden niet op een autologe stamceltransplantatie (ASCT), of faalden ten minste twee voorafgaande chemotherapeutische behandeling met meerdere middelen en komen niet in aanmerking voor ASCT. Naast onderzoek CA209139 beoordelen onderzoeken in het programma voor hematologische maligniteiten de doeltreffendheid van nivolumab bij proefpersonen met refractair folliculair lymfoom. Nivolumab heeft voorlopige activiteit aangetoond bij proefpersonen met DLBCL en folliculair lymfoom (FL).

DLBCL is de meest voorkomende lymfoïde maligniteit bij volwassenen en hoewel er velen op initiële chemotherapie reageren, faalt 30-40% de eerstelijns therapie en hebben een verminderd succes met verdere behandelingen of ASCT, waardoor 10-15% een slechte prognose heeft. De eerste aanpak voor het behandelen van gerecidiveerd of refractair DLBCL is het bepalen of de patiënt een kandidaat is voor ASCT. In het algemeen kan bij patiënten die bij tweedelijnsbehandeling een volledige respons (CR) of partiële respons (Partial response, PR) bereiken een ASCT, worden overwogen. Veelgebruikte exclusiecriteria zijn onder andere gevorderde leeftijd (ouder dan 70 tot 75 jaar), co-morbiditeit en onvoldoende sociale steun om te helpen bij de verzorging na een transplantatie. Aan de hand van deze criteria, komt ongeveer 60% van recidiverende/refractaire patiënten in aanmerking voor HD ASCT maar slechts 20 tot 25% van deze patiënten wordt door chemotherapie met hoge dosis en ASCT genezen. Hoewel chemische gevoeligheid duidelijk de belangrijkste determinant is voor het resultaat van ASCT bij gerecidiveerd of refractair DLBCL, heeft een belangrijk deel van patiënten met chemisch gevoelige ziekte na ASCT progressieve ziekte. Behandelingsopties na falen van ASCT zijn beperkt voor patiënten met DLBCL; zoals verwacht blijft terugkeer van de ziekte de belangrijkste reden voor het falen van de behandeling. Optimale behandelingsstrategieën voor deze patiënten moeten nog worden vastgesteld en resultaten voor patiënten die volgende lijnen van behandeling nodig hebben, blijven bijzonder slecht. De mediaan van de totale overleving van niet-reagerende patiënten na ASCT of reddingstherapie bij patiënten die niet voor een transplantatie in aanmerking komen is ongeveer 4,3 maanden.

Doel van het onderzoek

Onderzoekshypothese: Behandeling met nivolumab (BMS-936558) leidt tot een klinisch voordeel, aangetoond door een klinisch zinvol objectief responspercentage, waaronder een duurzame respons met een aanzienlijke

vermindering van de tumorlast.

Primaire doelstelling

Het beoordelen van het klinisch voordeel van nivolumab, gemeten met een objectief responspercentage (Objective response rate, ORR) zoals beoordeeld door een onafhankelijke radiologische toetsingscommissie (Independent radiologic review committee, IRRC)

bij proefpersonen met DLBCL die refractair of gerecidiveerd zijn na ASCT (autologe stamceltransplantatie) of na falen van ten minste twee voorafgaande chemotherapeutische behandeling met meerdere middelen bij patiënten die geen kandidaat zijn voor ASCT.

Secundaire doelstelling(en)

- Het beoordelen van de duur van de respons (Duration of Response, DOR) op grond van IRRC-beoordelingen
 - Het beoordelen van het percentage volledige remissie (Complete remission rate, CCR) op grond van IRRC-beoordelingen
 - Het beoordelen van de progressievrije overleving (Progression free survival, PFS) op grond van IRRC-beoordelingen
- Het beoordelen van de ORR, op grond van beoordelingen door de onderzoeker

Verkennde doelstelling(en)

- Het beoordelen van de algemene veiligheid en verdraagbaarheid van nivolumab zoals gemeten door de incidentie en ernst van bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en specifieke laboratoriumafwijkingen
- Het beoordelen van het objectief responspercentage en de duur van objectieve respons op nivolumab bij PD-L1-positieve en PD-L1-negatieve deelgroepen, met behulp van beoordelingen van zowel de onderzoeker als de IRRC
- Het beoordelen van progressievrije overleving van alle behandelde proefpersonen, en ook van PD-L1-positieve en PD-L1-negatieve deelgroepen, met behulp van beoordelingen van zowel de onderzoeker als de IRRC
- Het beoordelen van totale overleving bij alle behandelde proefpersonen, en ook van PD-L1-positieve en PD-L1-negatieve deelgroepen
- Het karakteriseren van de farmacokinetiek van nivolumab en het verkennen van de relaties tussen blootstelling en respons met betrekking tot eindpunten van veiligheid en werkzaamheid
- Het karakteriseren van de immunogeniciteit van nivolumab monotherapie
- Het beoordelen van zowel generieke gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven zoals beoordeeld door de EQ-5D en van kanker-specifieke kwaliteit van leven zoals beoordeeld door de EORTC QLQ-C30
- Het beoordelen van de farmacodynamische activiteit van nivolumab monotherapie in het perifere bloed en tumorweefsel zoals gemeten door middel van flowcytometrie, immunohistochemie, oplosbare factoranalyse en genexpressie (microarray technologie, kwantitatieve RT-PCR)

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2-onderzoek met één enkele groep bij proefpersonen * 18 jaar oud met gerecidiveerd of refractair DLBCL of getransformeerd lymfoom (TL) na falen van ASCT of na falen van ten minste twee voorafgaande chemotherapeutische behandelingen met meerdere middelen bij proefpersonen die niet in aanmerking komen voor ASCT. Er worden ongeveer 120 proefpersonen behandeld met nivolumab 3 mg/kg IV elke 2 weken. De proefpersonen worden in behandelingsgroepen geplaatst op basis van eerder falen van ASCT [n=90] of het niet in aanmerking komen voor ASCT [n=30].

Voor de cohort met gefaalde ASCT wordt een ontwerp met twee stappen gebruikt om te testen of nivolumab een klinisch overtuigend objectief responspercentage oplevert. In de eerste stap wordt de respons door de IRRC bij de eerste 37 behandelde proefpersonen beoordeeld. Als er bij deze 37 proefpersonen 8 of minder responsen zijn, wordt het onderzoek stopgezet. In dat geval wordt het onderzoek in zowel het gefaalde ASCT-cohort als in de cohort dat niet in aanmerking kwam voor ASCT beëindigd. Anders zullen er ongeveer 53 extra proefpersonen bij het gefaalde ASCT-cohort worden toegevoegd voor een totaal van 90 behandelde proefpersonen.

De verdraagbaarheid van de behandeling wordt verder door de sponsor en de onderzoekers beoordeeld om er zeker van te zijn dat het aanvaardbaar is voor verdere inschrijving. De werving en behandeling van proefpersonen in beide groepen (gefaalde ASCT en niet in aanmerking komen voor ASCT) gaat gedurende de beoordeling van de eerste 37 behandelde proefpersonen met gefaalde ASCT door zoals beschreven.

Voor de cohort die niet in aanmerking kwam voor ASCT wordt een ontwerp met een enkele stap gebruikt om het objectieve responspercentage te schatten aan de hand van ongeveer 30 behandelde proefpersonen.

Deze studie zal bestaan uit drie fasen: screening, behandeling en opvolging. De proefpersonen zullen binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis screeningsbeoordelingen ondergaan om de geschiktheid voor deelname te bepalen. Het onderzoeksgeneesmiddel wordt op behandeldag 1 van elke cyclus als een IV-infusie toegediend. Elke doseringsperiode van 14 dagen vormt een cyclus. De proefpersonen worden vanaf week 9 (dag 1 van cyclus 5) op tumorrespons beoordeeld door middel van spiraal-CT-/MRI-scan en verder elke 8 weken (+/- 1 week) gedurende de eerste 8 maanden, elke 12 weken (+/- 2 weken) gedurende maand 9-24 en vervolgens elke 6 maanden (+/- 3 weken) tot de documentatie van ziekteprogressie.

Het verzamelen van vers tumorweefsel (FFPE tumorweefselblokje of 10 niet gekleurde coupes van een biopsie die tijdens de screeningsfase werd uitgevoerd of die binnen 90 dagen na het verkrijgen van geïnformeerde toestemming werd afgenomen bij een procedure die deel uitmaakte van de zorgstandaard) voor het bepalen van PD-L1-expressiestatus is verplicht. Indien beschikbaar moet archiefweefsel voor alle proefpersonen worden opgestuurd. De behandeling gaat door totdat er ziekteprogressie wordt verkregen, de behandeling wordt stopgezet als gevolg van toxiciteit, de toestemming wordt ingetrokken of het onderzoek eindigt. Na de beëindiging van de opvolgingsbezoeken wordt de overleving van de proefpersonen elke 3 maanden opgevolgd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De medische interventie is BMS-936558 (nivolumab) dat door de sponsor wordt geleverd. BMS-936558 zal via een intraveneuze infusie gedurende 60 minuten op dag 1 van de behandeling worden toegediend. Een behandelingscyclus is voor BMS-936558 gedefinieerd als 2 weken.

Inschatting van belasting en risico

Als onderdeel van de studie zal van patiënten worden verwacht dat ze meerdere bezoeken aan de kliniek bijwonen, waar ze lichamelijke onderzoeken, meting van vitale functies zoals zuurstofverzadigingsniveau, bloedtesten voor de veiligheidsbeoordeling, een zwangerschap test (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) en controle op bijwerkingen zullen ondergaan. Daarnaast zullen patiënten elke 8 weken (vanaf week 9) een radiografische beoordeling van de tumor(en) ondergaan (door middel van spiraal-CT-/MRI-scan) gedurende de eerste 8 maanden, elke 12 weken gedurende maand 9-24 en vervolgens elke 6 maanden tot ziekteprogressie of stopzetting van de behandeling indien dat later valt. Een aanvullende PET-scan zou nodig zijn om CR te bevestigen.

Bij bepaalde bezoeken zullen ook bloedmonsters worden afgenomen voor onderzoeksdoeleinden (FK en immunogeniciteit) waaronder biomarkers. De frequentie van de bezoeken en het aantal procedures dat tijdens dit onderzoek plaatsvindt, zouden in het algemeen als boven-de-standaard zorg beschouwd worden. Deze procedures worden door opgeleide medische deskundigen uitgevoerd, en 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 enkele die levensbedreigend zijn. Vanwege de kans op klinisch belangrijke bijwerkingen als gevolg van nivolumab waarvoor een vroege herkenning en snelle interventie noodzakelijk zijn, zijn behandelingsalgoritmes ontwikkeld voor vermoede longvergiftiging, GI-toxiciteit, hepatotoxiciteit, endocrinopathie, huidtoxiciteit, neurologische toxiciteit en nefrotoxiciteit. Het klinisch voordeel van nivolumab, zoals gemeten aan de hand van het objectief responspercentage (ORR) zoals beoordeeld door een onafhankelijke radiologische toetsingscommissie (IRRC), zal worden gebruikt.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB81DH

GB

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB81DH
GB

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. a) Schriftelijke, ondertekende geïnformeerde toestemming
- b) Proefpersonen moeten bereid en in staat zijn om zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsschema, de laboratoriumtests en andere vereisten voor het onderzoek.
2. a) Een bevestiging van gerecidiveerd of refractair DLBCL, of getransformeerd lymfoom (Transformed lymphoma, TL), door middel van een tumorbiopsie voorafgaand aan de start met het onderzoeksgeneesmiddel.
 - i) TL is beperkt tot DLBCL. Proefpersonen met graad 3b folliculair lymfoom zijn uitgesloten.
 - ii) DLBCL of TL moet pathologisch worden bevestigd door middel van standaard immunohistochemische of flowcytometrische technieken.
 - iii) Documentatie van bovengenoemde moet in het medisch dossier van de proefpersoon aanwezig zijn.
- b) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performancestatus van 0-1
- c) Meetbare ziekte: Proefpersonen moeten minstens één laesie hebben met een grootste diameter van $> 1,5$ cm in kruissectionele beeldvorming en meetbaar in twee loodrechte richtingen in computertomografie (spiraal-CT).
- d) Voorafgaande behandeling zoals hieronder beschreven:

- i) Proefpersonen met gerecidiveerd DLBCL of TL na conditionering met chemotherapie met een hoge dosis en ASCT, OF
- ii) Proefpersonen met gerecidiveerd of refractair DLBCL of TL na ten minste 2 voorafgaande chemotherapeutische behandelingen met meerdere middelen als de proefpersoon niet voor ASCT in aanmerking komt. Het niet in aanmerking komen voor ASCT zal volgens plaatselijke institutionele criteria worden bepaald.

Definitie van gerecidiveerd DLBCL

- het verschijnen van nieuwe laesies > 6 maanden na een volledige respons (Complete Response, CR)
- een toename van < 50% in de grootte van de eerder betrokken plekken > 6 maanden na het voltooien van geplande therapie.

Definitie van refractair DLBCL:

- < 50% afname in de grootte van de plek na geplande therapie
- het verschijnen van nieuwe laesies < 6 maanden na het voltooien van geplande therapie
- een toename van > 50% in de grootte van de eerder betrokken plekken > 6 maanden na het voltooien van geplande therapie.

e) Opnieuw inschrijven van proefpersonen: Bij dit onderzoek mag een proefpersoon opnieuw worden ingeschreven als hij/zij met het onderzoek stopte als gevolg van het falen van een voorbehandeling (d.w.z., de proefpersoon werd niet gerandomiseerd / werd niet behandeld). Indien een proefpersoon opnieuw wordt ingeschreven, moet hij of zij opnieuw een toestemmingsformulier ondertekenen.

3. De laboratoriumwaarden bij de screening moeten aan de volgende criteria voldoen en binnen

14 dagen voor de randomisatie verkregen worden:

- i) Absoluut aantal neutrofielen * 750/ μ l (geen groeifactoren voor witte bloedcellen in de voorafgaande 14 dagen)
 - ii) Bloedplaatjes * 50 x103/ μ l (geen transfusies met bloedplaatjes in de voorafgaande 14 dagen)
 - iii) Hemoglobine > 8,5 g/dl (geen transfusies met rode bloedcellen in de voorafgaande 7 dagen)
 - iv) Serumcreatinine * 1,5 x ULN of creatinineklaring (CrCl) * 40 ml/min (bepaald met behulp van onderstaande formule van Cockcroft-Gault); $\text{Vrouwelijke CrCl} = (140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{gewicht in kg} \times 0,85$
72 x serumcreatinine in mg/dl
 $\text{Mannelijke CrCl} = (140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{gewicht in kg} \times 1,00$
72 x serumcreatinine in mg/dl
 - v) AST / ALT * 3 x ULN
 - vi) Totaal bilirubine * 1,5 x ULN (met uitzondering van proefpersonen met het syndroom van Gilbert, die een totaal bilirubine < 3,0 mg/dl kunnen hebben).
4. a) Mannen en vrouwen * 18 jaar oud.
- b) Vrouwen die kinderen kunnen krijgen 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 onderzoeksgeneesmiddel beginnen.
- c) Vrouwen mogen geen borstvoeding geven.
- d) Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten instemmen met het volgen van de instructies voor het gebruik van anticonceptiemethode(n) vanaf de inschrijving en voor de

duur van de behandeling met nivolumab plus 5 halfwaardetijden van nivolumab plus 30 dagen (de duur van de ovulatiecyclus) voor een totaal van 23 weken na het voltooien van de behandeling.

e) Mannen die seksueel actief zijn met vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten instemmen met het volgen van de instructies voor het gebruik van anticonceptiemethode(n) voor de duur van de behandeling met nivolumab plus 5 halfwaardetijden van nivolumab plus 90 dagen (de duur van de zaadcyclus) voor een totaal van 31 weken na het voltooien van de behandeling.

f) Mannen die geen zaadcellen (meer) hebben en vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die heteroseksueel nooit actief zijn, worden van de anticonceptiemaatregelen vrijgesteld. Ze moeten echter toch wel de zwangerschapstests ondergaan die in deze rubrieken worden beschreven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. a) Bekende lymfomen van het centrale zenuwstelsel.
2. a) Een voorgeschiedenis van interstitiële longziekte.
b) Elke ernstige of niet-gecontroleerde medische stoornis die naar het oordeel van de onderzoeker het risico kan verhogen dat gepaard gaat met deelname aan het onderzoek of toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, of die zou verhinderen dat de proefpersoon de therapie volgens dit protocol kan ontvangen, of die een obstakel zou vormen voor het interpreteren van de onderzoeksresultaten.
c) Eerdere maligniteit die actief was in de afgelopen 3 jaar behalve wanneer het gaat om plaatselijke geneeslijke kankers die genezen lijken, zoals basaal- of plaveiselcelcarcinoom, oppervlakkige blaaskanker, of carcinoom in situ van de prostaat, baarmoeder of de borsten.
d) Proefpersonen met actieve, bekende 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 ingeschreven worden.
e) 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 vereisen. Inhalatie- of topische steroïden en bijnier vervangende doseringen > 10 mg prednison per dag of equivalent, zijn toegestaan in de afwezigheid van actieve auto-immuunziekte.
3. a) Een positieve test voor hepatitis B-virus of hepatitis C-virus hetgeen wijst op een acute of chronische infectie.
b) Gekende voorgeschiedenis van positief testen voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of bekend verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids).
4. a) Voorgeschiedenis van allergie tegen bestanddelen van het onderzoeksgeneesmiddel.
b) Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreactie op monoklonale antilichamen.
5. a) Een autologe stamceltransplantatie (ASCT) * 12 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
b) Eerdere chemotherapie binnen 2 weken, nitrosourea binnen 6 weken, therapeutische

antilichamen tegen kanker binnen 4 weken, radio- of toxine-immunoconjugaten binnen 10 weken, stralingstherapie binnen 3 weken of een grote operatie binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis met het onderzoeksgeneesmiddel.

c) Voorafgaande behandeling met anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4-antilichamen of gelijk welke andere antilichamen of geneesmiddelen die specifiek gericht zijn op T-cel-co-stimulatie of *checkpoint-geleidingswegen* van het immuunsysteem

d) Voorafgaande allogene stamceltransplantatie.

e) Radiotherapie van de borst 24 weken voor de eerste dosis toediening van de studie medicatie

f) Als onderdeel van het pre-plasplantatie regime dient Carmustine (BCNU) 1000mg te zijn toegediend.

6. a) Gevangenen of proefpersonen die tegen hun zin in opgesloten zijn

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

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-08-2014
Aantal proefpersonen:	11
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BMS-936558
Generieke naam:	BMS-936558

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2017

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	EUCTR2013-003621-28-NL
CCMO	NL47125.041.14

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 16-09-2021

Datum eerste publicatie onderzoek
15-09-2021