

Eenarmige fase II study met Nivolumab bij patiënten met een progressief maligne pleuraal mesotheliom: tussentijdse analyse door middel van een biopt om de werkzaamheid te bepalen. Acroniem: NivoMes studie.

Gepubliceerd: 15-01-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstelling* Het bepalen van de DCR bij 12 weken nivolumab monotherapie bij patiënten met progressieve MPM. Secundaire doelstellingen* Het bepalen van de veiligheid van nivolumab monotherapie bij patiënten met progressieve MPM.* Het bepalen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Mesotheliomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41970

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Nivolumab behandeling bij een progressief MPM: NivoMes

Aandoening

- Mesotheliomen

Synoniemen aandoening

borstvlieskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb, firma BMS

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: maligne pleuraal mesotheliom, Nivolumab, progressief, tussentijdse analyse dmv biopt

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: DCR (disease control rate) bij 12 weken

Secundaire uitkomstmaten

Secundair eindpunt: veiligheid, DCR bij 6 maanden, progressievrije overleving, algehele overleving, tijd tot progressie en algehele respons rate.

Verkenkend eindpunt: de (immuun) effecten op tumorweefsel samples na blootstelling aan nivolumab.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er sterven in Europa jaarlijks meer dan 5000 patiënten met maligne pleuraal mesotheliom (MPM) en dit zal naar verwachting toenemen tot meer dan 9000 in 2018. De standaardbehandeling voor patiënten in goede conditie is combinatie chemotherapie bestaande uit cisplatine en een anti-folaat zoals pemetrexed of raltitrexed.

Hoewel de ziekte in één derde van de gevallen respondeert met deze aanpak, sterven de meeste patiënten binnen 24 maanden aan progressieve ziekte. Andere behandelcombinaties met neo-adjuvante chemotherapie gevolgd door chirurgie en radiotherapie zijn nog in onderzoek, maar kunnen alleen worden aangeboden aan fitte patiënten.

Er zijn geen studies in tweede lijn of als onderhoudbehandeling, die hebben geresulteerd in een verbetering van de algehele overleving. Veel patiënten worden doorverwezen naar fase I units voor experimentele therapieën. Daarom is er een on vervulde behoefte om nieuwe, veelbelovende behandelingen te vinden.

Aangezien immunologische aspecten een belangrijke rol spelen in MPM is het een logische stap om de effecten van de immuun checkpoint remmers in deze ziekte te testen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- * Het bepalen van de DCR bij 12 weken nivolumab monotherapie bij patiënten met progressieve MPM.

Secundaire doelstellingen

- * Het bepalen van de veiligheid van nivolumab monotherapie bij patiënten met progressieve MPM.
- * Het bepalen van de DCR bij 6 maanden, PFS, OS en TTP van nivolumab monotherapie.
- * Het bepalen van de objectieve respons rate (ORR).

Verkennde doelstellingen

- * Het bepalen van de effecten van nivolumab op tumorweefsel samples met betrekking tot de toestroom van immuun-modulerende cellen.
- * Het bepalen van de PD-L1 status van de tumoren en andere mogelijke biomarkers en het verkennen van de correlaties tussen de biomarkers en anti-tumor activiteit.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, één-armige, fase II studie bij eerder behandelde patiënten met MPM, die beschouwd worden als kandidaten voor immunotherapie en herhaalde thoracoscopische/transthoracale bipten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Nivolumab zal door een intraveneuze injectie toegediend worden: 3mg/kg elke 2 weken. Patiënten zullen vóór start en tijdens de behandeling thoracoscopieën/ bipten ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

Er wordt een ECG en longfunctie onderzoek verricht bij screening en 6 weken. Nivolumab wordt elke 2 weken gegeven en daardoor wordt er elke 2 weken lichamelijk onderzoek en lab afgenomen (dit is vaker dan standaard gedaan zou worden). Tumorbeoordeling dmv CT-scan wordt elke 6 weken gedaan, dus dit is volgens de standaard.

Het nadeel van deelname aan deze studie is dat er meer bloed afgenomen zal worden dan normaal. Ook zullen er 2 tumorbipten bij de patient afgenomen worden, wat eventueel een bloeding, lage bloeddruk, roodheid, bloeduitstorting, zwelling en/of infectie op de plaats van biopsie of ander ongemak, zoals beurs

gevoel met zich mee kan brengen. Het verdovingsmiddel kan mogelijk een allergische reactie geven. Op de plek waar de biopsie verricht is, kan een litteken ontstaan. Indien een tumor in de long wordt aangeprikt kan een klaplong ontstaan. De patiënten krijgen allemaal Nivolumab en kunnen last krijgen van specifieke bijwerkingen behorende bij Nivolumab.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

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)

- * Patiënten met bewezen maligne mesothelioom van de pleura, die progressieve ziekte hebben na eerste- of tweedelijns chemotherapie.
- * Patiënten met histologische of cytologische bewezen maligne mesothelioom van de pleura en leeftijd > 18 jaar.
- * Progressieve ziekte na minstens 1 kuur chemotherapie.
- * Eerdere chemotherapie of experimentele therapie * 4 weken geleden.
- * Medisch geschikt voor beperkte chirurgische ingreep (pleurale biopsieën tot beperkte pleurectomie).
- * Niet beschouwd als kandidaten voor trimodality behandeling (als onderdeel van een studie).
- * Meetbare of evalueerbare ziekte (zie tumorrespons beoordeling).
- * Mogelijkheid om de studie te begrijpen en informed consent te ondertekenen vóórdat er met protocol specifieke procedures wordt gestart met inbegrip van de goedkeuring van een tweede thoracoscopie of transthoracale pleurale biopsie na de derde kuur.
- * Radiotherapie is toegestaan wanneer dit wordt gegeven voor palliatie van pijnlijke sites, het interval > 12 weken is en niet alle tumor zich in het bestralingsveld bevindt.
- * WHO performance status 0-1 (zie appendix 1).
- * Adequaat orgaan functioneren zoals blijkt uit de volgende perifere bloedwaarden of serum chemie voor studie start:
 - * Hematologie: Neutrofielen * $1.5 \times 10^9/l$, Bloedplaatjes * $150 \times 10^9/l$, Hemoglobine * 6,0 mmol/l.
 - * Chemie: Total serum bilirubin * 1.5 binnen de ULN; ASAT and ALAT * $2.5 \times ULN$, AP (alkaline phosphatases) < $5 \times ULN$ (tenzij er botmetastases aanwezig zijn in de afwezigheid van elke leverziekte).
- * Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten gebruik maken van geschikte contraceptieve methode(n) om een zwangerschap te voorkomen gedurende de behandeling en tot en met 23 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.
- * Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatief serum of urine zwangerschapstest (minimale sensitiviteit 25 IU/L of equivalente waarden van HCG) binnen 24 uur voor start van de eerste dosis van nivolumab hebben.
- * Mannen die seksueel actief zijn met vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten gebruik maken van elke contraceptieve methode met een foutmarge van maximaal 1% gedurende de behandeling en voor een periode van 31 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.
- * Vrouwen die niet in de vruchtbare leeftijd zijn (bv. die postmenopausaal of chirurgisch gesteriliseerd zijn) en *azoospermic* mannen vereisen geen contraceptie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Actieve ongecontroleerde infectie, ernstige cardiale dysfunctie of niet corrigeerbare bloedingsneiging.
- * Onvermogen om biopsie van pleurale lesies te nemen.
- * Symptomatische perifere neuropathie * graad 2 volgens NCI CTC, versie 4.0.
- * Aanwezigheid van symptomatische CZS metastasen.
- * Instabiele maagzweer, instabiele diabetes mellitus of andere ernstige invaliderende

aandoening.

- * Verminderde nierfunctie: creatinine klaring van minder dan 50ml/min.
- * Gelijktijdige toediening van elk ander experimenteel middel dat onderzocht wordt.
- * Patiënten mogen niet deelnemen als zij een actieve, bekende of vermoedelijke auto-immuun ziekte hebben. Patiënten mogen wel deelnemen als zij de volgende aandoeningen hebben: vitiligo; type I diabetes mellitus; residuele hypothyreodie die te wijten is aan een auto-immuun aandoening waarbij alleen hormoon vervanging wordt gegeven; psoriasis, die geen systemische behandeling vereist; of condities, die niet verwacht worden terug te keren in de afwezigheid van een externe trigger.
- * Patiënten mogen niet deelnemen als zij een aandoening hebben waarvoor systemische behandeling met corticosteroiden (>10mg dagelijks prednison equivalenten) of andere immuun-onderdrukkende medicijnen binnen 14 dagen voor inname van de studiemedicatie vereist zijn. Inhalatie of topische steroiden en een dagelijkse dosis prednison < 10 mg of equivalent hiervan voor suppletie bij bijnierinsufficiëntie, zijn toegestaan als er geen actieve auto-immuunziekte aanwezig is.
- * Patiënten mogen niet deelnemen als zij eerder behandeld zijn met anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 antilichaam, of elke andere antilichaam of medicijnen die specifiek gericht zijn op T-cel co-stimulatie of 'immuun checkpoint pathways'.

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:	16-07-2015
Aantal proefpersonen:	33
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: Nivolumab
Generieke naam: BMS-936558

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2017
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2014-003935-20-NL

NL50577.031.14