

Een open-label, enkelarmige, multicenter, fase 2 studie om het effect van nivolumab te meten in gemetastaseerde melanoom patiënten met symptomatische hersenmetastasen.

Gepubliceerd: 16-09-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het hoofddoel van deze fase 2 trial is om de effectiviteit van nivolumab in patiënten met een gemetastaseerd melanoom en symptomatische hersenmetastasen te onderzoeken. Daarnaast zal de effectiviteit worden vergeleken tussen patiënten met eerder...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42782

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Nivolumab in melanoompatiënten met symptomatische hersenmetastasen

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

Gemetastaseerd melanoom, vergevorderd melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hersenmetastasen, Nivolumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van dit onderzoek is de beste respons die kan worden bereikt met nivolumab in de vooraf gedefinieerde target laesies in het brein, deze worden vastgesteld op basis van de Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases (RANO-BM) criteria.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten die worden bepaald in de studie zijn: duur van respons, de tijd tot ontwikkeling van nieuwe hersenmetastasen in responderende patiënten, progressie-vrije overleving en algemene overleving. Daarnaast zal de veiligheid van toepassing van nivolumab in deze patiëntenpopulatie worden onderzocht, door het registreren van bijwerkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In alle voorgaande klinische studies met anti-PD1 of -PD-L1 monoklonale antilichamen zijn patiënten met symptomatische hersenmetastasen geëxcludeerd. Als een gevolg hiervan is het effect van nivolumab (anti-PD1) op symptomatische hersenmetastasen op dit moment onbekend en kan nivolumab niet worden ingezet in deze groep patiënten, die een substantieel deel van de patiëntenpopulatie met gemetastaseerd melanoom vormen. In dit fase 2 klinisch onderzoek zal voor het eerst het intracranieel effect van nivolumab in mensen worden onderzocht, met

als doel deze patiënten te laten beschikken over behandeling met anti-PD1. Naast de objectieve respons, zullen ook de lange termijn effecten worden onderzocht door zowel ziekte-vrije als algemene overleving te meten. Daarnaast, zal de veiligheid van het middel worden onderzocht in deze onderzoekspopulatie met symptomatische hersenmetastasen, aangezien het de eerste studie is met nivolumab in deze specifieke patiëntencategorie. Omdat nivolumab in eerdere studies een respons percentage van ~30% heeft laten zien met een mediane tijd tot respons van 2.1 maanden, lijkt het een belangrijke behandeloptie te kunnen worden in deze patiëntenpopulatie met anderszins beperkte behandelopties.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van deze fase 2 trial is om de effectiviteit van nivolumab in patiënten met een gemetastaseerd melanoom en symptomatische hersenmetastasen te onderzoeken. Daarnaast zal de effectiviteit worden vergeleken tussen patiënten met eerder lokaal behandelde en onbehandelde hersenmetastasen. Daarnaast zal de intracraniële respons worden vergeleken met de respons van metastasen buiten het brein. De overleving van patiënten na start van behandeling met nivolumab zal tevens worden gemeten. Ten slotte, wordt de veiligheid en tolerantie van nivolumab onderzocht, aangezien dit de eerste keer is dat nivolumab wordt ingezet in patiënten met symptomatische hersenmetastasen.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een open label, enkelarmige, fase 2 klinisch onderzoek. In het onderzoek wordt prospectief data verzameld over de effectiviteit en veiligheid van nivolumab in een onderzoekspopulatie met patiënten met een naar de hersenen gemetastaseerd melanoom. De studie zal worden uitgevoerd in meerdere aan de WIN-O (Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie) verbonden centra.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten in dit fase 2 onderzoek zullen een behandeling ondergaan met nivolumab. Dit is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de PD-1 receptor op T-cellen. De dosering van het middel is gebaseerd op het gewicht van de patiënten (3 mg/kg). Het wordt elke 2 weken toegediend via een intraveneus infuus voor een maximum duur van 2 jaar.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten kunnen baat hebben bij deelname aan deze studie, doordat zij een behandeling krijgen die mogelijk effectief is voor behandeling van hun hersenmetastasen en die kan leiden tot een aanhoudende respons. Nivolumab is op dit moment niet beschikbaar voor patiënten met symptomatische hersenmetastasen buiten dit onderzoek.

De risico's van deelname aan dit onderzoek zijn met name de bijwerkingen die kunnen optreden als gevolg van nivolumab. Met name pneumonitis, hepatitis en

thyroiditis zijn regelmatig voorkomende immuun-gerelateerde bijwerkingen die substantiële morbiditeit gepaard kunnen gaan. Daarnaast kunnen er in deze patiëntengroep specifiek ook intracraniële ongewenste neveneffecten optreden. Zo kan nivolumab leiden tot intracraniële bloedingen van de hersenmetastasen en kan een intracraniële respons gepaard gaan met pseudoprogressie door immuuncel infiltratie, wat de intracraniële druk kan verhogen en uiteindelijk kan leiden tot inklemming van het brein.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

1. Deelnemers moeten schriftelijk toestemming voor deelname hebben verleend.
2. Deelnemers zijn 18 jaar of ouder en in staat/gerechtigd toestemming te verlenen.
3. Histologisch bevestigd gemetastaseerd melanoom (stadium IV).
4. Deelnemers dienen klinische symptomen te hebben gerelateerd aan de intracraniale lesie, beoordeeld door de neuroloog.
5. Er dient tenminste een nieuwe hersenmetastase aangetoond te zijn op MRI, die meetbaar is volgens de RANO-BM criteria.
6. Behandeling met BRAF-remmers gedurende maximaal 8 weken is toegestaan voor patiënten met een positieve BRAF-mutatie.
7. Deelnemers zijn niet eerder behandeld met nivolumab.
8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status van 0-1.
9. Adequate biochemische functie van vitale organen (lever, nier, hart).
10. Vrouwelijke deelnemers die zich in hun vruchtbare levensfase bevinden, moeten een negatieve zwangerschapstest hebben. Vrouwen in de niet-vruchtbare levensfase moeten of gesteriliseerd zijn of tenminste 1 jaar postmenopauzaal zijn.
11. Vruchtbare vrouwen en mannen die seksueel contact hebben met vruchtbare vrouwen, moeten tijdens de studie betrouwbare vormen van anticonceptie toepassen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die eerder behandeld zijn met anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 antilichamen.
2. Patiënten die niet hersteld zijn van bijwerkingen veroorzaakt door eerdere anti-tumor behandeling volgens Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 graad 1 of beter .
3. Een bekende actieve auto-immuunziekte of een verdenking hierop. Mogelijke deelnemers bekend met vitiligo, type 1 diabetes mellitus, hypothyreoïdie t.g.v. autoimmuniteit waarvoor hormoonvervanging noodzakelijk is, psoriasis die geen systemische behandeling behoeft of omstandigheden waarvan niet verwacht wordt dat ze terugkeren bij afwezigheid van een externe trigger kunnen deelnemen.
4. Deelnemers behandeld met corticosteroiden in een oplopende dosering in de 7 dagen vooraf aan start met de studie medicatie.
5. Een eerdere maligniteit (niet melanoom), m.u.v. niet melanoom huidkanker, in situ blaaskanker, maag- of darmkanker en baarmoederhalskanker/dysplasie of borstkanker in situ, of patiënten bij wie er een complete remissie is bereikt ten minste 1 jaar voor deelname en de verwachting is dat er geen behandeling meer noodzakelijk is tijdens de studie.
6. Eerdere overgevoeligheidsreactie op behandeling met een ander monoklonaal antilichamen, of een bekende overgevoeligheid voor de stoffen in de studiemedicatie.
7. Een positieve testuitslag voor hepatitis B of C, duidend op een acute of chronisch infectie.
8. Een bekende positieve testuitslag voor het HIV of bekend met AIDS.
9. Een serieuze of ongecontroleerde ziekte of actieve infectie.

10. Een voorgeschiedenis met een psychiatrische stoornis of middelenmisbruik dat kan interfereren met de studie behandeling.
11. Vrouwen in de vruchtbare levensfase met een positieve zwangerschapstest in serum of urine binnen 24 uur voor de start met nivolumab.
12. Vrouwen die borstvoeding geven.
13. Het niet in staat zijn om de voorschriften van het protocol na te leven.

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:	01-08-2016
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2015
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Afgewezen	
Datum:	23-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Afgewezen	
Datum:	29-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2015-003199-56-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02621515
CCMO	NL54395.042.15