

An Open Label, Randomized Phase 3 Clinical Trial of Nivolumab vs Therapy of Investigator's Choice in Recurrent or Metastatic Platinum-refractory Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN)

Gepubliceerd: 26-06-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

In het onderzoek zal worden gekeken naar SCCHN-patiënten van wie de tumoren een bepaald type eiwit tot expressie brengen dat PD-L1 wordt genoemd. Het doel van het onderzoek is het vergelijken van een nieuw geneesmiddel, genaamd nivolumab, met een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44380

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA209-141

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

HNSCC

Aandoening

Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck region

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HNSCC, Nivolumab, PD-L1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het vergelijken van de PFS en OS van nivolumab met de door de onderzoeker gekozen behandeling bij proefpersonen die binnen 6 maanden na de laatste dosis platinatherapie in een primaire, terugkerende of metastatische setting tumorprogressie vertonen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen

- Het vergelijken van het ORR (Objective Response Rate [objectieve responspercentage]) van nivolumab met de door de onderzoeker gekozen behandeling.

Verkennde doelstellingen

- Het beoordelen van de veiligheid van nivolumab bij proefpersonen met SCCHN.
- Het berekenen van de DoR (Duration of Response [duur van de respons]) en de

TTR (Time to Response [tijd tot respons]) van de groepen nivolumab en de door de onderzoeker gekozen behandeling.

- Het evalueren van de farmacodynamische activiteit van nivolumab of chemotherapie met enkelvoudig agens op het immuunsysteem in het perifere bloed en tumorweefsel.
- Het onderzoeken van het verband tussen biomarkers in het perifere bloed en tumorweefsel, zoals PD-L1-expressie, en de veiligheid en werkzaamheid voor proefpersonen met gevorderde of metastatische tumoren die zijn behandeld met nivolumab als monotherapie.
- Het karakteriseren van de farmacokinetiek (FK) van nivolumab en het verkennen van blootstelling-responsrelaties.
- Het karakteriseren van de immunogeniciteit van nivolumab.
- Het evalueren van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven met gebruikmaking van een gevalideerd instrument in de General Cancer Module (QLQ-C30) en de hoofd- en halsspecifieke module (QLQ-H&N35) van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
- Het evalueren van de door de patiënt gerapporteerde algemene gezondheidstoestand, zoals bepaald aan de hand van de vijf punten tellende EQ-5D.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks de talrijke behandelingsopties blijft op het gebied van metastatische of terugkerende plaveiselcelkanker in het hoofd-halsgebied een grote on vervulde

medische behoefte bestaan, omdat patiënten bij wie de ziekte zich verder ontwikkelt na behandeling (refractaire of platinaresistente ziekte) de slechtste prognose hebben met een mediane OS (Overall Survival [totale overleving]) van 3-4 maanden en een overlevingspercentage na 1 jaar van < 5%.²⁰ Samenvattend, er is geen effectieve zorgstandaard die overlevingsvoordelen van meer dan 4-6 maanden biedt bij terugkerend of metastatisch plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied dat refractair is voor op platina gebaseerde tweedelijns therapie.

Kankerimmunotherapie berust op de hypothese dat tumoren kunnen worden herkend als vreemd in plaats van eigen, en dat ze effectief kunnen worden aangepakt door een geactiveerd immuunsysteem. Nivolumab is een type immunotherapeutisch geneesmiddel dat een monokonaal antilichaam wordt genoemd. Door een eiwit in het lichaam (genaamd PD-1) te blokkeren, helpt nivolumab om het immuunsysteem van het lichaam te stimuleren bij de aanpak van de kankercellen.

Aangetoond is dat nivolumab klinische activiteit heeft over verschillende tumortypen, waaronder gevorderd melanoom, NSCLC (Non-small-cell Lung Carcinoma [niet-kleincellig longcarcinoom]) en RCC (Renal Cell Carcinoma [niercelcarcinoom]). Aangetoond is dat nivolumab een hanteerbaar veiligheidsprofiel heeft bij > 1.500 proefpersonen over alle klinische onderzoeken. Het bijwerkingenprofiel voor nivolumab blijkt niet dosisafhankelijk te zijn en blijkt vergelijkbaar te zijn over een scala aan onderzochte vaste tumoren.

Preliminair gegevens suggereren dat PD-L1-expressie in tumoren voorspellend kan zijn voor een respons op nivolumab; deze receptoren zijn aanwezig in plaveiselcellen.

BMS wil nivolumab evalueren bij proefpersonen met platinaresistente SCCHN (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck [plaveiselcelkanker in het hoofd-halsgebied]). Wij zijn namelijk van mening dat het middel meer behandelingsopties zou kunnen bieden voor patiënten met een grote on vervulde medische behoefte.

Doel van het onderzoek

In het onderzoek zal worden gekeken naar SCCHN-patiënten van wie de tumoren een bepaald type eiwit tot expressie brengen dat PD-L1 wordt genoemd. Het doel van het onderzoek is het vergelijken van een nieuw geneesmiddel, genaamd nivolumab, met een door de onderzoeker gekozen vorm van chemotherapie, om te zien hoe deze behandeling van nut is voor patiënten in vergelijking met de behandeling die momenteel wordt gebruikt.

BMS is van mening dat patiënten die sterk PD-L1-positief zijn en worden behandeld met nivolumab, langer zouden kunnen leven zonder dat hun ziekte erger wordt; dit laatste staat bekend als progressievrije overleving (PFS, progression free survival). Ook wordt verondersteld dat de totale OS van de

patiënten zal worden verhoogd door de behandeling met nivolumab; dit zal in het onderzoek worden gemeten.

Onderzoeksopzet

Geschikte SCCHN-patiënten die in het onderzoek zijn ingeschreven, worden gerandomiseerd voor één van de twee volgende groepen,

Groep N: Nivolumab 3 mg/kg IV elke 2 weken

Groep IC: één van de volgende enkelvoudige agentia

- Methotrexaat 40 mg/m² wekelijkse 'IV push'; kan, indien verdragen, worden verhoogd tot 60 mg/m² volgens lokale praktijken
- Docetaxel 30 mg/m² IV wekelijks; kan, indien verdragen, worden verhoogd tot 40 mg/m² volgens lokale praktijken.

Tumorprogressie of responseindpunten zullen worden beoordeeld met gebruikmaking van een gecentraliseerde beoordeling op grond van beeldvorming (IRRC) en Engelse standaardresponscriteria (RECIST 1.1). De behandeling met onderzoeksmedicatie zal worden voortgezet totdat er sprake is van door RECIST 1.1 gedefinieerde progressie, onaanvaardbare toxiciteit of intrekking van de toestemming.

Dosisverlagingen zijn niet toegestaan voor nivolumab. Behandeling na de aanvankelijke, door de onderzoeker vastgestelde progressie (klinisch of radiografisch) is toegestaan voor nivolumab als men van mening is dat de proefpersoon enig klinisch voordeel heeft ondervonden en het onderzoeksgeneesmiddel kan verdragen.

Er wordt een toezichtscommissie voor gegevens opgericht die tijdens het onderzoek regelmatig zal vergaderen om te garanderen dat er zorgvuldig wordt toegezien op de veiligheid van de proefpersonen en om te waken over de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel.

De totale duur van het onderzoek van het begin van de randomisatie tot de definitieve analyse van PFS is naar verwachting ~26 maanden, uitgaande van een vast aanwinstpercentage van 10 gerandomiseerde proefpersonen per maand.

Het onderzoek zal eindigen zodra de opvolging voor overleving is afgerond, d.w.z. zodra het vereiste aantal overlijdensvoorvallen zich heeft voorgedaan.

Het laatste bezoek is het laatste opvolgingsbezoek 2 voor proefpersonen die nog worden behandeld met het onderzoeksgeneesmiddel nadat de opvolging voor overleving is afgerond; dit bezoek vindt naar verwachting ongeveer drieënhalve jaar na het begin van de randomisatie plaats.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De bijzonderheden van elk van de mogelijke behandelingen en hoe u deze in dit onderzoek toegediend kunt krijgen, staan beneden vermeld; Voor de intraveneuze infusies wordt een pomp gebruikt om er zeker van te zijn dat de juiste hoeveelheid medicijn wordt toegediend gedurende de juiste tijdsperiode. Dit is een open-label onderzoek; dit betekent dat de proefpersoon en de onderzoeker zullen weten welk geneesmiddel wordt toegediend. Nivolumab Elke 2 weken toegediend door middel van intraveneuze infusie (IV) - De infusie duurt gewoonlijk ongeveer 1 uur (60 minuten) Patiënten kunnen vóór de infusie van het onderzoeksgeneesmiddel ook aanvullende medicatie krijgen om bijwerkingen of overgevoelighedsreacties (allergische reacties) te voorkomen Docetaxel Elke week toegediend door middel van intraveneuze infusie (IV) - 1 uur (60 minuten) Patiënten kunnen - indien de onderzoeksarts dit nodig acht - een onderbreking van de dosis krijgen en één dosis overslaan na elke 3 doses Patiënten kunnen vóór de infusie van het onderzoeksgeneesmiddel ook aanvullende medicatie krijgen om bijwerkingen of allergische reacties te voorkomen Methotrexaat Elke week toegediend door middel van intraveneuze infusie (IV) - 1 uur (60 minuten)

Inschatting van belasting en risico

Binnen het onderzoek zal van patiënten worden verwacht dat ze meermaals het centrum bezoeken voor lichamelijke onderzoeken, meting van vitale functies (inclusief niveaus van zuurstofverzadiging), bloedtests voor veiligheidsbeoordeling, zwangerschapstests (voor vrouwen die zwanger kunnen worden) en controle op bijwerkingen.

Daarnaast zal de tumor van patiënten elke 6 weken (te beginnen in week 9) radiografisch worden beoordeeld (met CT- of MRI-scan) tot aan progressie van de ziekte of stopzetting van de behandeling, als dat later valt. Bij bepaalde bezoeken zal ook bloed worden afgenomen voor onderzoeksdoeleinden (onderzoek naar FK, immunogeniciteit en biomarkers).

Bloed- of urinebemonstering voor zwangerschapstests: Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, zullen, waar van toepassing, ook zwangerschapstests op urine of serum worden uitgevoerd.

De frequentie van de bezoeken en het aantal procedures dat tijdens dit onderzoek wordt uitgevoerd, worden over het algemeen beschouwd als meer dan de standaardbehandeling.

Deze procedures worden door daarin opgeleide medisch deskundigen uitgevoerd en alles zal in het werk worden gesteld om eventueel ongemak of risico's voor de patiënt tot een minimum te beperken.

Behandelingen tegen kanker hebben vaak bijwerkingen, die soms levensbedreigend zijn. Een onafhankelijke toezichtscommissie voor gegevens zal toezicht houden op dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Utrecht 3528 BD
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Utrecht 3528 BD
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)

Inclusiecriteria; 1. Ondertekende schriftelijke geïnformeerde toestemming

a) Proefpersonen moeten in overeenstemming met de regelgevende en institutionele richtlijnen een door een IRB/METC goedgekeurde schriftelijke geïnformeerde toestemming hebben ondertekend en gedateerd. Deze toestemming moet worden verkregen voordat er enige protocolgerelateerde procedures worden uitgevoerd die geen deel uitmaken van de gewone zorg van de proefpersoon.

b) Proefpersonen moeten bereid en in staat zijn om zich te houden aan de geplande

bezoeken, het behandelingsschema, laboratoriumtests en andere vereisten voor het onderzoek.;2. Doelpopulatie

- a) Histologisch bevestigd recidiverend of metastatisch SCCHN (mondholte, farynx, larynx), stadium III/IV en niet vatbaar voor lokale behandeling met curatieve intentie (chirurgie of radiotherapie, met of zonder chemotherapie).
- b) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performancestatus van 0-1 (zie bijlage 1).
- c) Documentatie van p16-positieve of p16-negatieve ziekte ter bepaling van de humaan papillomavirus-status (HPV-status) van de tumor voor niet-kleincellig orofarynxcarcinoom.
- d) Tumorprogressie of -recurrentie binnen 6 maanden na de laatste dosis platinatherapie in een adjuvante (d.w.z. met radiotherapie na chirurgie), primaire (d.w.z. met radiotherapie), recurrente of metastatische setting. Klinische progressie na platinatherapie is toegestaan en wordt gedefinieerd als progressie van een laesie met een grootte van ten minste 10 mm die gemeten kan worden met een schuifmaat (bijv. oppervlakkige huidlaesies in overeenstemming met RECIST 1.1) of een laesie die is gevisualiseerd en fotografisch vastgelegd met bijbehorende maten en waarvan is aangetoond dat er progressie heeft plaatsgevonden.
- e) Meetbare ziekte volgens een CT- of MRI-scan overeenkomstig de RECIST 1.1-criteria (zie bijlage 3).
- f) Tumorweefsel (opgeslagen of vers afgenomen biopten) moeten beschikbaar zijn ter analyse van PD-L1-expressie en gerelateerde onderzoeken naar andere biomarkers. Voor proefpersonen waarvan geen vers biopt kan worden afgenomen, dient opgeslagen tumormateriaal beschikbaar te worden gemaakt. De proefpersoon mag geen systemische behandeling krijgen nadat het opgeslagen biopt is verkregen en voordat de screening is uitgevoerd. Tumorweefsel moet zijn verkregen in metastatische setting of van een niet-operabele locatie van de ziekte. Voor meer informatie, zie deel 5.7.3
- g) Een eerdere radiotherapie moet ten minste 4 weken voor de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel voltooid zijn. Een eerdere focale, palliatieve radiotherapie moet ten minste 2 weken voor de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel voltooid zijn.
- h) Immunosuppressieve doses systemische medicatie, zoals steroïden of geabsorbeerde topische steroïden (doses van > 10 mg/dag prednison of een equivalent daarvan) moeten ten minste 2 weken voor de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel zijn stopgezet.
- i) De laboratoriumwaarden voor de screening moeten aan de volgende criteria voldoen (overeenkomstig CTCAE, versie 4) en binnen 14 dagen voor de randomisatie verkregen worden:
 - i) Aantal witte bloedcellen $\geq 2000/\mu\text{l}$
 - ii) Aantal neutrofielen $\geq 1500/\mu\text{l}$
 - iii) Aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$
 - iv) Hemoglobinewaarde $\geq 9,0 \text{ g/dl}$.
 - v) Serumcreatininewaarde $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ of creatinineklaring (CrCl) $> 40 \text{ ml/min}$ (aan de hand van de Cockcroft-Gault-formule): Vrouwelijk $\text{CrCl} = (140 - \text{leeftijd in jaar}) \times \text{gewicht in kg} \times 0,85$ 72 x serumcreatinine in mg/dl Mannelijk $\text{CrCl} = (140 - \text{leeftijd in jaar}) \times \text{gewicht in kg} \times 1,00$ 72 x serumcreatinine in mg/dl
 - vi) $\text{AST/ALT} \leq 3 \times \text{ULN}$
 - vii) Totale bilirubinewaarde $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (behalve voor proefpersonen met het syndroom van Gilbert, die een totale bilirubinewaarde $< 3,0 \text{ mg/dl}$ mogen hebben).
 - viii) Calciumspiegels moeten zijn genormaliseerd en binnen normale grenzen worden gehouden om te kunnen worden opgenomen in het onderzoek en tijdens behandeling.

Medische behandeling van calciumspiegels is toegestaan.

ix) Proefpersonen met een beginwaarde voor magnesium van $< 0,5$ mmol/l (1,2 mg/dl) mogen correctieve magnesiumsupplementen gebruiken, maar dienen door te gaan met profylactische wekelijkse infusies met magnesium en/of orale magnesiumsupplementen (bijv. magnesiumoxide) als de onderzoeker dit nodig acht.

j) Proefpersonen moeten bij baseline een zuurstofverzadiging van ≥ 92 % hebben, gemeten d.m.v. pulsoxymetrie.

k) Opnieuw inschrijven van proefpersonen: In dit onderzoek is het toegestaan een proefpersoon die het onderzoek heeft stopgezet als *verloren vóór behandeling* (d.w.z. proefpersoon werd niet gerandomiseerd of behandeld) opnieuw in te schrijven. Indien een proefpersoon opnieuw wordt ingeschreven, moet hij of zij opnieuw een toestemmingsformulier ondertekenen.;3. Leeftijd en voortplantingsstatus

a) Mannen en vrouwen ≥ 18 jaar.

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 onderzoeksgeneesmiddel(en) plus 5 halfwaardetijden van onderzoeksgeneesmiddel(en) 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 onderzoeksgeneesmiddel(en) plus 5 halfwaardetijden van onderzoeksgeneesmiddel(en) 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 de zwangerschapstests ondergaan die in deze rubrieken worden beschreven. Onderzoekers zullen vrouwen die kinderen kunnen krijgen en mannelijke proefpersonen die seksueel actief zijn met vrouwen die kinderen kunnen krijgen raad geven over het belang van het voorkomen van zwangerschap en wat het betekent als men onverwacht toch zwanger wordt. Onderzoekers zullen vrouwen die kinderen kunnen krijgen en mannelijke proefpersonen die seksueel actief zijn met vrouwen die kinderen kunnen krijgen adviseren over het gebruik van uiterst betrouwbare anticonceptiemethoden. Uiterst betrouwbare anticonceptiemethoden hebben een zwangerschapscijfer van < 1 % wanneer zij constant en correct worden gebruikt.

Proefpersonen moeten ermee instemmen om ten minste twee anticonceptiemethoden te gebruiken, waarvan er één uiterst betrouwbaar, en de andere uiterst betrouwbaar of minder betrouwbaar is, zoals hieronder beschreven:

UITERST BETROUWBARE ANTICONCEPTIEMETHODEN

- Mannencondoom met zaaddodende middelen
- Hormonale anticonceptiemethoden waaronder de combinatiepil, anticonceptiering, prikpillen, anticonceptiestaaftjes en spiraaltjes zoals Mirena bij de vrouwelijke proefpersoon die kinderen kan krijgen of de vrouwelijke partner die kinderen kan krijgen van de mannelijke proefpersoon.

- Spiraaltjes zonder hormoon, zoals ParaGard®
- Afsluiting van de eileiders
- Vasectomie
- Volledige seksuele onthouding*

*Volledige seksuele onthouding wordt gedefinieerd als het volledig afzien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap en is een aanvaarde anticonceptiemethode voor alle onderzoeksgeneesmiddelen. Proefpersonen die voor volledige seksuele onthouding kiezen, hoeven geen tweede anticonceptiemethode te gebruiken, maar vrouwelijke proefpersonen moeten wel nog zwangerschapstesten ondergaan. Andere aanvaarde, uiterst betrouwbare anticonceptiemethoden moeten met de proefpersoon worden besproken in geval de proefpersoon afziet van volledige seksuele onthouding.

MINDER BETROUWBARE ANTICONCEPTIEMETHODEN

- Pessarium met zaaddodend middel
- Cervixkapje met zaaddodend middel
- Anticonceptiesponsje
- Mannencondoom zonder zaaddodend middel^{44,45}
- Anticonceptiepil met alleen progestine, gebruikt door de vrouwelijke proefpersoon die kinderen kan krijgen of de vrouwelijke partner die kinderen kan krijgen van een mannelijke proefpersoon.
- Vrouwencondoom*

*Een mannen- en vrouwencondoom moeten niet samen worden gebruikt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria; 1. Uitzonderingen voor de doelziekte

a) Actieve hersenmetastasen of leptomeningeale metastasen zijn niet toegestaan. Proefpersonen met hersenmetastasen komen in aanmerking als de metastasen zijn behandeld en er op MRI-scans (waar MRI-scans gecontra-indiceerd zijn, kunnen CT-scans worden gebruikt) geen tekenen zijn van progressie gedurende ten minste 8 weken na voltooiing van de behandeling en in de 28 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Ziektegevallen, waaronder laesies in de schedelbasis zonder zeker bewijs van aantasting van het harde hersenvlies of het hersenparenchym, dienen met de medische monitor te worden besproken. Er mag ook geen vereiste zijn voor immunosuppressieve doses van systemische corticosteroïden (> 10 mg prednison per dag of een equivalent hiervan) gedurende ten minste 2 weken vóór de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

b) Histologisch bevestigd recidiverend of metastatisch nasofaryngeaal en speekselkliercarcinoom of niet-plaveiselcelhistologie (bijv. mucosaal melanoom) zijn niet toegestaan.; 2. Medische voorgeschiedenis en gelijktijdige ziekte

a) 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.

- b) 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.
- c) 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.
- d) Proefpersonen met een aandoening die binnen 14 dagen na de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel een systemische behandeling met ofwel corticosteroiden (> 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.
- e) Eerdere 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-pathways* van het immuunsysteem.
- f) Elke toxiciteit veroorzaakt door eerdere kankerbehandeling, met uitzondering van alopecie en vermoeidheid, moet tot graad 1 (volgens NCI CTCAE, versie 4) of baseline-niveau zijn teruggebracht voor toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Proefpersonen met toxiciteiten veroorzaakt door eerdere kankerbehandeling waarvan niet wordt verwacht dat ze zullen verdwijnen en resulteren in langdurige nawerkingen, zoals neuropathie na op platina gebaseerde therapie, kunnen tot het onderzoek worden toegelaten.
- g) Behandeling met chemotherapie, radiotherapie, biologicals tegen kanker, of onderzoekstherapie binnen 28 dagen voor de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (proefpersonen met eerdere cytotoxische of onderzoeksmiddelen < 4 weken voor behandeling kunnen in aanmerking komen als toxiciteiten van de eerdere behandeling tot graad 1 (NCI CTCAE, versie 4) zijn teruggebracht, maar dit moeten de onderzoeker en de sponsor met elkaar bespreken.);3. Bevindingen van lichamenlijk en laboratoriumonderzoek
 - a) Positieve test voor oppervlakteantigeen van het hepatitis B-virus (HBV sAg) of ribonucleïnezuur van het hepatitis C-virus (HCV-antilichaam) die wijst op acute of chronische infectie.
 - b) Gekende voorgeschiedenis van positief testen voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of bekend verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids).
 - c) Elke afwijkende laboratoriumwaarde van graad 4.;4. Allergieën en ongewenste neveneffecten van het geneesmiddel
 - a) Voorgeschiedenis van allergie tegen bestanddelen van het onderzoeksgeneesmiddel.
 - b) Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreactie op monoklonale antilichamen.;5. Andere exclusiecriteria
 - a) Gevangenen of proefpersonen die onvrijwillig opgesloten zijn.
 - b) Proefpersonen die gedwongen worden vastgehouden voor behandeling van een psychiatrische of een lichamenlijke ziekte (bv. besmettelijke ziekte).

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:	30-07-2014
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Docetaxel
Generieke naam:	Taxotere
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Methotrexate
Generieke naam:	Trexall
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nivolumab
Generieke naam:	BMS-936558

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	14-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2013-003622-86-NL
CCMO	NL48720.058.14