

Een gerandomiseerd fase 3 open-label onderzoek van nivolumab versus bevacizumab en een veiligheidsonderzoek van nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab bij volwassen patiënten met recidiverend glioblastoom (GBM).

Gepubliceerd: 06-08-2014 Laatste bijgewerkt: 14-03-2025

Dit onderzoek zal nagaan of een behandeling met nivolumab is met bevacizumab bij patiënten met glioblastoom. We zullen dit meten door te vergelijken hoeveel patiënten nog in leven zijn na een bepaalde tijd, wanneer ze begonnen zijn met de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45042

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA209-143

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Glioblastoma

Aandoening

Glioblastoma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bevacizumab, Glioblastoom, Nivolumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van groep 2 is het vergelijken van de algehele overleving tussen nivolumab versus bevacizumab bij proefpersonen met recidiverende GBM.

Secundaire uitkomstmaten

Te vergelijken met de totale overleving na 12 maanden van Nivolumab.

Het vergelijken van de progressievrije overleving (Progression Free Survival, PFS) tussen nivolumab versus bevacizumab. Progressievrije overleving is de lengte van tijd waarin de kanker niet erger wordt of de patiënt niet overlijdt.

Het vergelijken van de objectieve responspercentage (objective response rate, ORR) tussen de patiëntengroepen behandeld met Nivolumab ten opzichte van de patiëntengroep Bevacizumab. Aan de hand van de MRI scans zullen de tumoren gemeten worden. Hierbij wordt gebruikt gemaakt van de RANO criteria.

Het vergelijken van de algehele overleving van nivolumab bij patiënten met glioblastoom.

Er is ook een aantal verkennende doelstellingen:

het evalueren van de veiligheid van nivolumab en bevacizumab;

het evalueren van de farmacodynamische activiteit van nivolumab monotherapie en bevacizumab in bloed en tumorweefsel;

het onderzoeken van het verband tussen biomarkers (bv. PDL1) in het bloed en

het tumorweefsel, met veiligheid en werkzaamheid bij patiënten met GBM,

behandeld met nivolumab en bevacizumab;

het begrijpen van de farmacodynamische activiteit van nivolumab monotherapie

(farmacodynamische activiteit is het effect dat het geneesmiddel heeft op het lichaam en hoe het werkt in het lichaam);

het karakteriseren van de immunogeniciteit van nivolumab monotherapie

(immunogeniciteit is de vraag of het immuunsysteem van het lichaam eiwitten produceert die nivolumab of ipilimumab herkennen);

het bepalen van de aan de gezondheidstoestand gerelateerde kwaliteit van leven

met gebruikmaking van twee gevalideerde vragenlijsten, QLQC30 en QLQBN20;

het bepalen van de veranderingen in de gezondheidstoestand van de patiënt in elke behandelingsgroep, gebaseerd op de EQ5D-index;

het beschrijven van de steroïden-sparende effecten bij GBM patiënten van nivolumab en bevacizumab;

om computerondersteund tumorvolume te vergelijken van een 3D-MRI.

Om neurologische functioneren beoordelen in het nivolumab en bevacizumab armen met behulp van de Neurologische Assessment in Neuro-Oncologie (NANO) (Cohort 2, alleen)

Om neurocognitief functioneren in de nivolumab en bevacizumab armen met behulp

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een glioblastoom is een bijzonder invasieve en agressieve hersentumor met hoge sterfte en morbiditeit ondanks de huidige behandelingen. Er is geen standaard tweedelijsbehandeling voor GBM, wegens lage respons. De mogelijkheden voor een tweedelijsbehandeling zijn: Lomustine, herbestraling, tweede resectie and Bevacizumab.

Nivolumab monotherapie heeft klinische activiteit bij verscheidene types tumoren aangetoond, inclusief vergevorderd melanoom, niet-kleincellige longkanker en niercelkanker. Nivolumab heeft een te hanteren veiligheidsprofiel aangetoond bij meer dan 700 patiënten bij klinische onderzoeken. Ipilimumab is goedgekeurd voor het gebruik in de Europese Unie voor eerder behandeld, vergevorderd melanoom, gebaseerd op algehele overlevingskansen bij gerandomiseerde onderzoeken.

Gegeven de recente kansen in algemene overleving, bereikt met immunotherapeutica bij melanoom en prostaatkanker, geloven onderzoekers dat behandeling met immunotherapiemiddelen (medicaties die gebruikmaken van het immuunsysteem van het lichaam om de kankercellen aan te vallen) beloftes inhouden bij andere, moeilijk te behandelen kankers zoals GBM.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek zal nagaan of een behandeling met nivolumab is met bevacizumab bij patiënten met glioblastoom. We zullen dit meten door te vergelijken hoeveel patiënten nog in leven zijn na een bepaalde tijd, wanneer ze begonnen zijn met de behandeling (ook genoemd algemene overleving [Overall Survival, OS]), in iedere groep patiënten.

Onderzoeksopzet

ONTWERP

Dit is een gerandomiseerd (een automatisch systeem wijst de behandeling die aan de patiënt gegeven zal worden toe, afhankelijk van hun geboortedatum, datum van toestemming en geslacht), open-label fase 3 onderzoek bij volwassenen mannen en vrouwen (> 18 jaar oud) met een bevestigde diagnose van recidiverend glioblastoom. Proefpersonen zullen binnen 28 dagen vóór de behandelingsrandomisatie een screeningsperiode ondergaan om te bepalen of ze voor deelname in aanmerking komen. Proefpersonen worden toegewezen aan een van

de drie behandelingsgroepen.

GROEP 1

Het voorgestelde doseringsregime voor nivolumab en ipilimumab bij dit onderzoek wordt gebaseerd op veiligheids- en verdraagbaarheidsgegevens van het gebruik van deze twee medicaties bij andere tumortypes. Hoewel van het voorgestelde doseringsregime verwacht wordt dat het verdraagbaar is bij proefpersonen met GBM, zal een initiële veiligheidsevaluatie van nivolumab of nivolumab gecombineerd met ipilimumab uitgevoerd worden. Dit wordt groep 1 genoemd. Groep 1 bestaat uit ongeveer 10 patiënten, gerandomiseerd in elk van de twee behandelingsgroepen (nivolumab of nivolumab gecombineerd met ipilimumab). Verdraagbaarheid en veiligheid van een behandelingsgroep zullen bepaald worden nadat alle proefpersonen vier doses hebben afgemaakt of de dosering hebben beëindigd voordat ze vier doses hebben afgemaakt. Alle proefpersonen blijven opgevolgd worden voor veiligheid, progressie en algehele overleving na beëindiging van de onderzoeksmedicatie. De verdraagbaarheidscriteria die gebruikt worden om door te gaan naar groep 2 zullen gebaseerd worden op medicijngerelateerde bijwerkingen die leiden tot permanente beëindiging en houden het volgende in:

Als niet meer dan een derde van de proefpersonen in een gegeven behandelingsgroep permanent stopt met onderzoeksmedicatie vóór het afmaken van vier doses door behandelingsgerelateerde bijwerkingen, zal dit dosiscohort verdraagbaar geacht worden en zal inschrijving in groep 2 beginnen.

Als meer dan een derde van de proefpersonen in een behandelingsgroep permanent stopt met onderzoeksmedicatie vóór het afmaken van vier doses door behandelingsgerelateerde bijwerkingen, zullen de veiligheid en verdraagbaarheid van die behandelingsgroep opnieuw bekeken worden met de onafhankelijke toezichtscommissie voor gegevens (Data Monitoring Committee, DMC) vóór randomisatie van extra patiënten. Een besluit zal genomen worden door de sponsor om door te gaan met de inschrijving of elk van beide behandelingsgroepen naar groep 2 te laten gaan. Als na bespreking met de onderzoekers een besluit is genomen om door te gaan met de behandeling wegens een gunstig risico-/batenprofiel (d.w.z. niet fatale bijwerkingen bij proefpersonen met vrijwel volledige reacties die duurzaam zijn) en ondanks voldoen aan de *niet verdraagbare* criteria hierboven, wordt de ethische commissie op de hoogte gebracht, wordt het informatie- en toestemmingsformulier bijgewerkt zodra de goedkeuring van de ethische commissie gegeven is om door te gaan en moet de bespreking van risico/baten gedocumenteerd worden bij alle toekomstige patiënten die zich inschrijven voor dit regime.

Alleen centra in de Verenigde Staten zullen deelnemen aan groep 1.

GROEP 2

WAT GEBEURT ER MET DE DEELNEMERS

Nivolumab wordt via een intraveneuze (IV) infusie gedurende 60 minuten op behandelingsdag 1 toegediend. Aan patiënten toegewezen aan de bevacizumabgroep zal op dag 1 een IV-infusie worden toegediend gedurende 90 minuten. Een behandelingscyclus voor de nivolumab monotherapie en de bevacizumabgroep wordt gedefinieerd als om de 2 weken. Wanneer de vier doses afgemaakt zijn, krijgen

de patiënten vanaf week 13 om de twee weken nivolumab monotherapie. Een behandeling gaat door tot gedocumenteerde ziekteprogressie, beëindiging van de behandeling als gevolg van toxiciteit, terugtrekking van de toestemming of indien het onderzoek stopt. Er is enig bewijs om te suggereren dat een klein aantal patiënten, behandeld met immunotherapie, klinisch voordeel kunnen hebben, ondanks initieel bewijs van het groeien van hun tumoren. Daarom zal behandeling na ziekteprogressie toegestaan worden, totdat een tweede tumorbeoordeling (MRI) 12 weken later progressie van de ziekte bevestigt zolang als de patiënt 1) een door de onderzoeker vastgesteld voordeel ervaart en 2) de behandeling goed verdraagt.

Op het einde van het onderzoek kunnen patiënten die klinisch voordeel blijven tonen in aanmerking komen om onderzoeksgeneesmiddel te krijgen via een uitbreidingsonderzoek. Dit onderzoek zal goedkeuring vereisen van het gezondheidsbureau en de ethische commissie. BMS zal bevacizumab niet als een postonderzoeksgeneesmiddel cross-over therapie leveren aan patiënten die met nivolumab. Patiënten die bevacizumab kregen en die geen progressie ondervonden bij de beëindiging van het onderzoek zullen alleen bevacizumab postonderzoek krijgen als ze klinisch voordeel blijven tonen en alleen als plaatselijke regels opleggen dat de sponsor (BMS) de enige bron van bevacizumab voor deze onderzoeksproefpersonen moet zijn.

Een totaal van 440 patiënten wordt gerandomiseerd naar behandeling met een maximale lengte van het onderzoek van 49 maanden.

ONDERZOEKSPROCEDURES

Patiënten worden gevraagd om een informatie- en toestemmingsformulier te ondertekenen voordat onderzoeksgerelateerde procedures worden uitgevoerd. Onderzoeksbeoordelingen vinden plaats zoals hieronder beschreven (zie flowchart 5.1 op pagina 72-80 in het protocol voor gebruiksgemak).

SCREENINGSPERIODE: (kan 28 dagen duren)

De screeningstests/-procedures omvatten:

- doornemen van de medische voorgeschiedenis en algemene gezondheidstoestand, inclusief controle op eerdere kankerbehandelingen of -procedures en huidige medicatie;
- een lichamelijk onderzoek, inclusief meten van lichaamslengte, gewicht en vitale functies (temperatuur, bloeddruk, hartritme), zuurstofniveaus en ecg;
- controle van prestatiestatus (Karnofsky schaal): aan patiënten worden vragen gesteld over de symptomen die ze hebben door hun kanker;
- bloedtests: ongeveer 4 theelepels/20 ml bloed zal afgenomen worden voor standaard laboratoriumtesten die bloedchemie meten, inclusief nier- en leverfunctie, het aantal bloedlichaampjes en schildklierfunctie. Patiënten mogen geen hiv, hepatitis B of hepatitis C hebben om deel te kunnen nemen aan het onderzoek. Er wordt ook een monster genomen voor testen op zwangerschap, indien van toepassing. Een urinemonster zal ook voldoen voor het testen op zwangerschap;
- tumorweefselmonster: voor dit onderzoek wordt aan de patiënt gevraagd een archivaal of vers biopsiemonster af te staan, dat op een willekeurig moment voor het begin van de behandeling werd genomen. Aan de patiënt wordt toestemming gevraagd om dit monster naar een extra laboratorium te sturen voor

onderzoekstesten. Als een biopsie nodig is, wordt deze operatie uitgevoerd door een bevoegde chirurg in het ziekenhuis;

- een magnetische resonantie (MRI)-scan met contrast zal worden uitgevoerd, als er geen uitgevoerd is in de afgelopen 21 dagen;
- een urinemonster zal van alle patiënten worden verzocht voor analyse. Van vruchtbare vrouwen zal nog een monster gevraagd worden om vast te stellen dat de patiënt niet zwanger is.
- Patiënten zullen gevraagd worden om deel te nemen aan een praktijk test die de *Cogstate Assessment* wordt genoemd. Deze test zal de neurocognitieve functie van de patiënt beoordelen. De patiënt zal deze test, die ongeveer 15 minuten in beslag neemt, uitvoeren op een laptop.

BEHANDELINGSPERIODE

Patiënten zullen gerandomiseerd worden op een 1:1 manier om ofwel nivolumab (GROEP N) ofwel bevacizumab (GROEP B) te krijgen. Immunotherapie en angiogenese-remmende therapie worden toegediend als een kuur van verscheidene behandelingscycli. Zoals eerder beschreven, blijven patiënten om de 2 weken Immunoth

Onderzoeksproduct en/of interventie

De medische interventies voor dit onderzoek omvatten nivolumab en bevacizumab. Al deze stoffen worden door de sponsor verstrekt. Nivolumab en bevacizumab worden om de 2 weken intraveneus toegediend. Voortzetting hangt af van de reactie van de proefpersoon op het medicijn.

Inschatting van belasting en risico

Als onderdeel van het onderzoek zal van patiënten worden verwacht dat ze voor meerdere bezoeken naar de kliniek komen, waar ze lichamelijk onderzoek, meting van vitale functies zoals zuurstofverzadigingsniveau, bloedtesten voor de veiligheidsbeoordeling, een zwangerschapstest (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) en controle op bijwerkingen zullen ondergaan. Daarnaast zullen patiënten om de 8 weken (vanaf week 13 en verder) een radiografische beoordeling van hun tumor(en) ondergaan (MRI-scan), tot ziekteprogressie of stoppen van de behandeling, welk van de gebeurtenissen later plaatsvindt. Bij bepaalde bezoeken zullen bloedmonsters worden afgenomen voor onderzoeksdoeleinden (PK en immunogeniciteit) waaronder biomarkermonsters. 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. Behandeling tegen kanker heeft vaak bijwerkingen, die soms levensbedreigend zijn. Wegens 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. Er wordt gebruik gemaakt van het klinisch voordeel van nivolumab en bevacizumab, zoals gemeten door een onafhankelijke radiologische toetsingscommissie (Independent Radiologic Review Committee, IRRC) bepaalde objectieve responsratio (ORR).

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
GB

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Proefpersonen moeten:

een ondergetekende, geschreven geïnformeerde toestemming inleveren vóór de uitvoering van enige protocolgerelateerde procedures, die geen deel uitmaken van de normale verzorging van een proefpersoon;
bereid zijn en in staat zijn om zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingschema, de laboratoriumtests en andere vereisten voor het onderzoek, inclusief beoordeling van de ziekte door MRI.

2. DOELGROEP

a) Moet een histologisch bevestigde diagnose hebben van een graad IV kwaadaardig glioom.

b) Moet eerder behandeld zijn met ten minste radiotherapie en temozolomide.

c) Moet gedocumenteerde eerste recidive van glioblastoom hebben door biopsie of MRI, uitgevoerd binnen 21 dagen van randomisatie via RANO-criteria.

d) Als de eerste recidiverend GBM bevestigd is aan de hand van MRI, is minstens een interval van 12 weken na het einde van voorafgaande bestralingstherapie vereist, tenzij er ofwel: i) histopathologische bevestiging van teruggekeerde tumor is, ofwel ii) nieuwe bevindingen zijn vastgesteld aan de hand van MRI welke buiten het behandeld bestralingsgebied ligt.

e) Cohort 1 en alleen 1b: Ten minste één meetbare GBM laesie hebben vóór randomisatie die voldoet aan de volgende criteria: 1) contrastverhogende en duidelijk bepaalde, bidimensionaal meetbare marges; EN 2) ten minste twee verticale doorsnedes groter dan of gelijk aan 10 mm x 10 mm.

f) Een interval van meer dan of gelijk aan 28 dagen en volledig herstel van chirurgische resectie vóór randomisatie

g) Een interval groter dan of gelijk aan 4 weken na de laatste toediening van iedere andere behandeling voor GBM.

h) Moet een Karnofsky prestatiescore hebben van 70 of hoger.

i) Moet hebben een levensduur van meer dan of gelijk aan 12 weken.

j) 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.

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 zaadcycli) 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, 4. De laboratoriumwaarden bij de screening moeten aan de volgende criteria voldoen en binnen

14 dagen voor de randomisatie verkregen worden:

i) Gehele bloedbeeld $\geq 2000/\mu\text{l}$

ii) Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1500/\mu\text{l}$

iii) Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$

iv) Hemoglobine $> 9.0 \text{ g/dl}$

v) Serumcreatinine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ of creatinineklaring (CrCl) $\geq 40 \text{ ml/min}$ (bepaald met behulp van onderstaande formule van Cockcroft-Gault):

Vrouwelijke CrCl = $(140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{gewicht in kg} \times 0,85$

$72 \times \text{serumcreatinine in mg/dl}$

Mannelijke CrCl = $(140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{gewicht in kg} \times 1,00$

$72 \times \text{serumcreatinine in mg/dl}$

vi) AST / ALT $\leq 3 \times \text{ULN}$

vii) Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (met uitzondering van proefpersonen met het syndroom van Gilbert, die een totaal bilirubine $< 3,0 \text{ mg/dl}$ kunnen hebben).

viii) Onderwerpen moeten rusten baseline O₂-verzadiging door pulsoximetrie van $\geq 92\%$ in rust.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen mogen niet:

a) meer dan één recidive van glioblastoom gehad hebben;

b) een extracraniale of metastatische ziekte of leptomeningitis hebben;

c) een diagnose hebben van secundair glioblastoom; a) een ernstige of niet-gecontroleerde medische stoornis hebben die naar de mening van de onderzoeker het risico kan verhogen dat gepaard gaat met deelname aan dit 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) een actieve, bekende of vermoedelijke auto-immuunziekte hebben;

c) eerdere bestralingstherapie met iets anders dan standaard bestralingstherapie gehad hebben;

d) Proefpersonen die escalerende of chronische suprafysiologische dosis corticosteroïden nodig hebben om hun ziekte onder controle te krijgen op het moment van randomisatie, zijn uitgesloten.

e) Hebben eerdere behandeling met carmustine wafer behalve wanneer toegediend als eerstelijnsbehandeling en ten minste 6 maanden vóór randomisatie

- f) eerdere behandeling met bevacizumab of andere VEGF of anti-angiogenetische behandeling gehad hebben;
- g) eerdere behandeling met een PD-1 of CTLA-4 gerichte therapie gehad hebben.
- h) Aangetoonde > Graad 1 bloeding van het centrale zenuw stelsel op de baseline MRI-scan;
- i) Ongecontroleerde hypertensie (gedefinieerd als systolische bloeddruk > 150 mmHg en / of diastolische bloeddruk > 100 mmHg) binnen 28 dagen voor start studie medicatie;
- j) In de voorgeschiedenis een hypertensieve crisis, hypertensieve encefalopathie, reversibele posterieure leuko-encefalopathie syndroom (RPLS);
- k) In de voorgeschiedenis een gastro-intestinale diverticulitis, perforatie of abces;
- l) Klinisch significante (actieve) hart-en vaatziekten, bijvoorbeeld cerebrovasculaire aandoeningen binnen 6 maanden voor deelname aan het onderzoek.
Myocardinfarct binnen 6 maanden voor deelname aan het onderzoek.
Instabiele angina pectoris, New York Heart Association (NYHA) Grade II of meer congestief hartfalen (CHF), of ernstige hartritmestoornissen die niet gereguleerd kunnen worden met medicatie, of welke niet passen in het behandelprotocol.
- m) Voorgeschiedenis of aantoonbaar bewijs bij lichamelijk of neurologisch onderzoek van aandoeningen van het centraal zenuwstelsel (zoals bijvoorbeeld epileptische aanvallen) welke niet gerelateerd zijn aan kanker, tenzij onder controle met medicatie, of niet passen in het behandelprotocol.
- n) Significante vaatziekten (zoals aorta aneurysma waarbij een chirurgische ingreep noodzakelijk is of recente arteriële trombose) binnen 6 maanden voor aanvang van deelname aan de studie. Alle in het verleden veneuze trombo-embolieën > NCI CTCAE graad 3;
- o) Voorgeschiedenis van een longbloeding of hemoptoë klasse 2 (gedefinieerd als 2,5 ml helder rood bloed) binnen 1 maand voorafgaande aan de randomisatie
- p) Voorgeschiedenis of aantoonbare erfelijke stollingsstoornis of significante coagulopathie(DIC) met risico op bloeding (in afwezigheid van therapeutische anticoagulantia);
- q) Huidig of recent gebruik van anticoagulantia (binnen 10 dagen voor deelname aan de studie), die naar mening van de onderzoeker een significant risico voor bloedingen met zich meebrengt. Profylactisch gebruik van antistollingsmiddelen is toegestaan;
- r) Chirurgische ingrepen (inclusief open biopsie, chirurgische resectie, wond revisie, of een andere grote operatie met open wond/holte tot gevolg) of significant traumatisch letsel binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste de behandeling, of een grote chirurgische ingreep in het vooruitzicht in de loop van de studie;
- s) Kleine chirurgische ingrepen (bijvoorbeeld, stereotactische biopsie binnen 7 dagen voor de eerste behandeling; plaatsing van een lange lijn (bv PICCline of een PAC) binnen 2 dagen voor de eerste behandeling);
- t) In de 6 maanden voorafgaand aan randomisatie intracranieële abcessen;
- u) In de 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie een actieve

gastro-intestinale bloeding

v) ernstige, niet-genezende wond, actieve maagzweer, of onbehandelde botbreuk;

w) Deelnemers die (als gevolg van bestaande medische aandoening, bijvoorbeeld, een pacemaker of een ICD-apparaat hebben) niet instaat of bereid zijn om een MRI hersenen met contrast te ondergaan, 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. Seksuele en reproductieve Status

Zie integratie criteria, 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)

Onderzoekopzet

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:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	18-12-2014
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Avastin
Generieke naam:	Bevacizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nivolumab
Generieke naam:	BMS-936558

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	14-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	27-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	12-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2013-003738-34-NL

NCT02017717

NL49731.031.14