

Een gerandomiseerd, dubbelblind fase 3 onderzoek met BMS-986213 (een vaste dosering van de combinatie relatlimab en nivolumab) in combinatie met chemotherapie versus placebo in combinatie met chemotherapie als eerstelijns behandeling bij proefpersonen met niet operabel, lokaal gevorderd of gemetastaseerd LAG-3 positieve maagkanker of kanker van de gastro-oesofageale overgang

Gepubliceerd: 14-08-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstellingen Het hoofddoel van dit onderzoek is de totale levensduur van proefpersonen met oesofageale kanker (totale overleving [overall survival, OS] genoemd) te vergelijken met de totale duur van hun leven zonder ziekteprogressie (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46592

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA224-051

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Maagkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chemotherapie, Maagkanker, Nivolumab, Relatlimab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * De co-primaire uitkomstmaten voor dit onderzoek zijn totale overleving en progressievrije overleving (PFS) zoals beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (Blinded Independent Central Review, BICR).
 - o De totale overleving wordt gedefinieerd als de tijdsduur tussen randomisatie en het moment van overlijden. Voor die proefpersonen waarvan er geen schriftelijk bewijs van overlijden is, wordt de OS bepaald door de laatste datum waarvan men weet dat de deelnemer nog in leven was.
 - o De progressievrije overleving wordt gedefinieerd als de tijdsduur tussen randomisatie en de datum van de eerste gedocumenteerde progressieve aandoening (progressive disease, PD), zoals bepaald door BICR, of overlijden door eender welke oorzaak.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten voor dit onderzoek zijn:

- objectieve respons ratio, zoals beoordeeld door een BICR, volgens de RECIST

1.1-criteria

- responsduur

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Maagkanker (of gastrische kanker; vanaf hier maagkanker genoemd) is de 5e meest voorkomende vorm van kanker en de derde meest voorkomende kankergerelateerde doodsoorzaak wereldwijd. De incidentie van maagkanker varieert per geografisch gebied en 70% van de gevallen komen voor in ontwikkelde landen. Op het moment van de diagnose hebben patiënten vaak al een vergevorderde vorm van de ziekte (ongeveer 40% van de nieuw gediagnosticeerde gevallen in de VS en Europa).

Maagkanker, inclusief kanker aan de gastro-oesofageale junctie (GOJ), is een vrij diverse aandoening waarvoor verschillende risicofactoren zijn vastgesteld, inclusief omgevingsfactoren, genetische factoren en gedragsrisico's. Alhoewel er een gestage afname is van het aantal overlijdensgevallen als gevolg van maagkanker (dankzij veranderingen in voedingspatroon en leefstijl en dankzij minder *Helicobacter pylori* infecties) is de incidentie van GOJ-tumoren aanzienlijk gestegen als gevolg van een toename van risicofactoren zoals obesitas en gastro-oesofageale reflux.

Maagkanker en GOJ worden veelal op dezelfde manier behandeld, met platina en fluoropyrimidines. Hoewel deze cytotoxische middelen klinisch gezien werken, met een objectieve respons ratio (ORR) van 30% tot 50% in de eerstelijnssetting, hangt de klinische werking samen met een hoge toxiciteit. Daarnaast heeft chemotherapie slechts voor een aantal deelnemers geleid tot een volledige respons (complete respons, CR), ondanks de ORR van 30% tot 50%; nieuwe behandelopties zijn daarom nodig om de overlevingskans en respons te verbeteren en tegelijk de toxiciteit in 1L maagkanker/kanker aan de GOJ te verlagen.

In de afgelopen 10 jaar zijn verschillende nieuwe experimentele geneesmiddelen met voornamelijke moleculaire targets onderzocht in de 1L-setting, als toevoegingen aan een behandeling gebaseerd op platina en fluoropyrimidine. Deze middelen, met uitzondering van trastuzumab, die zich richten op de humane epidermale groeifactor receptor 2 (HER2)-positieve populatie, hebben in gerandomiseerde onderzoeken niet geleid tot verhoogde overlevingskansen. De redenen zijn onder meer de regionale verschillen in effectiviteit, met de hoogste overlevingskans maar het minste voordeel in Azië en de kortste mediane totale overleving maar het grootste voordeel in Westerse landen. Daarom kan een

regionale benadering passend zijn voor de ontwikkeling van een 1L- behandeling voor maagkanker/kanker aan de GOJ en dit onderzoek zal zich voornamelijk op Westerse landen richten, waar er sprake is van een grote medische behoefte. Dit is een gerandomiseerd, actief-gecontroleerd, geblindeerd, fase 3 onderzoek naar BMS-986213 (combinatie van relatlimab en nivolumab in een vaste dosis) in combinatie met chemotherapie versus placebo en chemotherapie als eerste behandeling van patiënten met niet te opereren, lokaal geavanceerde of metastatische LAG-3-positieve maagkanker of kanker aan de gastro-oesofageale junctie. Er zullen in totaal ongeveer 678 proefpersonen deelnemen aan dit onderzoek, met ongeveer 8 patiënten in Nederland.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

Het hoofddoel van dit onderzoek is de totale levensduur van proefpersonen met oesofageale kanker (totale overleving [overall survival, OS] genoemd) te vergelijken met de totale duur van hun leven zonder ziekteprogressie (progressievrije overleving [progression-free survival, PFS] genoemd) na het toedienen van BMS-986213 met chemotherapie vergeleken met alleen chemotherapie. Totale overleving betekent het aantal jaren dat de patiënt leeft met kanker, vanaf het moment van de diagnose of het begin van de behandeling. Het is een goede indicator van hoe goed een behandeling werkt en het wordt als standaard maat gebruikt in klinische onderzoeken.

De secundaire doelstellingen voor patiënten met niet te opereren, niet-behandelde, lokaal geavanceerde of metastatische LAG-3-positieve maagkanker of kanker aan de gastro-oesofageale junctie (kanker aan de slokdarm) zijn:

- 1) Het beoordelen van de algehele veiligheid en verdraagzaamheid van BMS-986213 in combinatie met chemotherapie vergeleken met alleen chemotherapie
- 2) De objectieve respons ratio (ORR) van BMS-986213 in combinatie met chemotherapie en de ORR van alleen chemotherapie vergelijken, zoals beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke commissie en door de onderzoeker. ORR betekent het deel van de patiënten met een bepaalde afname van tumoromvang gedurende een bepaalde tijdsduur.
- 3) Het inschatten van de responsduur (duration of response, DOR) van BMS-986213 in combinatie met chemotherapie en de DOR van alleen chemotherapie, zoals beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke commissie en door de onderzoeker. De responsduur is de tijdsduur tot terugval of progressie van de ziekte optreedt.

PFS betekent het aantal jaren dat een patiënt met zijn/haar vorm van kanker leeft zonder dat het erger wordt, vanaf het moment van de diagnose of het begin van de behandeling. Het is een goede indicator van hoe goed een behandeling werkt en het wordt als standaard maat gebruikt in klinische onderzoeken.

Onderzoekopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerd, geblindeerd onderzoek in drie groepen naar BMS-986213 (combinatie van relatlimab/nivolumab in een vaste dosis [fixed-dose combination, FDC]) of nivolumab in combinatie met de chemotherapie zoals gekozen door de onderzoeker, versus placebo en de chemotherapie zoals gekozen door de onderzoeker, als eerste behandeling van deelnemers met niet-reseceerbaar, niet-behandeld, lokaal geavanceerd of metastatisch LAG-3-positief adenocarcinoom van de maag of de GOJ.

Een veiligheidsbeoordeling zal uitgevoerd worden voor de eerste 30 deelnemers die aan het onderzoek deelnemen en gerandomiseerd zijn. Deze 30 deelnemers zullen minimaal 1 cyclus van de behandeling (een cyclus van 6 weken) ondergaan en minimaal 4 maanden opgevolgd worden.

Afhankelijk van de behandelgroep, krijgt de deelnemer op een geblindeerde manier BMS-986213 in combinatie met de chemotherapie zoals gekozen door de onderzoeker, nivolumab in combinatie met de chemotherapie zoals gekozen door de onderzoeker of placebo in combinatie met de chemotherapie zoals gekozen door de onderzoeker. Eén cyclus van de behandeling wordt gedefinieerd als 6 weken.

Patiënten zullen een aantal screeningsprocedures ondergaan om te beoordelen of ze in aanmerking komen voor deelname aan dit onderzoek. Voor alle deelnemers moet, vóór randomisatie, een tumormonster van vóór de behandeling ingeleverd worden om de LAG-3- en PD-L1-status te bepalen.

Gedurende het onderzoek zullen de patiënten de volgende procedures ondergaan: maximaal 3 biopsies, CT-/MRI-scans, lichamelijke onderzoeken, ecg's, bepaling van de vitale functies, afname van urine- en bloedmonsters en zwangerschapstest. Ze moeten ook regelmatig gezondheidsgerelateerde vragenlijsten invullen. Afhankelijk van de chemotherapiekuur die de patiënten ondergaan, komen patiënten normaal gesproken om de 3 weken naar het ziekenhuis voor chemotherapie, met orale chemotherapie tussendoor (XELOX- en SOX-kuur). De FOLFOX-chemotherapiekuur is de meest intensieve kuur met meer regelmatige en langere chemotherapieën (een daarvan, fluorouracil duurt 24 uur).

De beoordelingen van de tumor voor het onderzoek beginnen 6 weken vóór de randomisatie en vinden daarna om de 6 weken plaats, tot week 48 en vervolgens om de 12 weken.

Alle patiënten ondergaan hun behandeling tot hun kanker erger wordt (zoals beoordeeld met een CT scan of MRI), de toxiciteit onacceptabel wordt of ze hun toestemming voor het doorgaan met de behandeling intrekken, welke het eerste optreedt.

De verwachting is dat patiënten hun behandeling gedurende maximaal 30 weken (ongeveer 5 cycli) ondergaan en gedurende 5 jaar opgevolgd worden.

Opvolging

Na het einde van hun behandeling worden patiënten gevraagd om 2 keer voor

opvolging terug te komen naar het ziekenhuis, respectievelijk 30 en 100 dagen na hun laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

Extra bezoeken na de opvolgingsbezoeken (overlevingsbezoeken)

Na de 2 persoonlijke opvolgingsbezoeken, komen de patiënten om de 3 maanden naar de kliniek of wordt er telefonisch contact met ze opgenomen om vragen te stellen over mogelijke vervolgbehandelingen tegen kanker. Ze worden gevraagd vragenlijsten in te vullen over hun welzijn en over hoe kanker hun leven beïnvloedt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De medische interventies bestaan uit een behandeling met BMS-986213, nivolumab en chemotherapie volgens de standaardzorg. Alle behandelingen worden door de sponsor verstrekt. Patiënten worden volgens een 2:1:2-ratio gerandomiseerd naar één van de 3 behandelgroepen: 1) BMS-986213 in combinatie met de chemotherapie zoals gekozen door de onderzoeker 2) nivolumab in combinatie met de chemotherapie zoals gekozen door de onderzoeker 3) placebo in combinatie met de chemotherapie zoals gekozen door de onderzoeker De volgende chemotherapiënkuren zijn mogelijk: > FOLFOX (oxaliplatin, leucovorin en fluorouracil) > XELOX (oxaliplatin en capecitabine) > SOX (oxaliplatin en S1) De onderzoeksarts kiest de chemotherapiënkuur voor de patiënt. Patiënten ondergaan hun behandeling tot er sprake is van ziekteprogressie, de toxiciteit onacceptabel wordt of ze hun toestemming intrekken.

Inschatting van belasting en risico

Als onderdeel van het onderzoek wordt van de patiënten verwacht dat zij de kliniek meerdere keren bezoeken. Daar zullen zij lichamelijk onderzoeken ondergaan, worden de vitale functies gemeten, worden bloedtests gedaan ter beoordeling van de veiligheid, zwangerschapstests (voor vrouwen die zwanger kunnen worden) en worden zij gevolgd voor bijwerkingen. Patiënten worden gevraagd vragenlijsten in te vullen over hun kwaliteit van leven. Bij bepaalde bezoeken zal ook bloed worden afgenomen voor onderzoeksdoeleinden (onderzoek naar FK en biomarkers). Als er geen gearriveerd tumorweefsel beschikbaar is of het monster te lang geleden (langer dan 3 maanden) werd afgenomen, dan moeten patiënten verplicht een biopsie ondergaan om deel te kunnen nemen. Patiënten zullen bij screening een radiografische beoordeling per CT of MRI van hun tumoren ondergaan, en vervolgens om de 6 weken in het eerste jaar en daarna om de 12 weken tot ziekteprogressie of stopzetting van de behandeling. De frequentie van de bezoeken en het aantal procedures dat tijdens dit onderzoek wordt uitgevoerd, worden over het algemeen beschouwd als meer dan in de standaardzorg. De procedures worden uitgevoerd door getraind medisch personeel en alles zal in het werk worden gesteld om eventuele risico's of ongemakken voor de patiënt tot een minimum te beperken. Behandelingen tegen kanker hebben vaak bijwerkingen, die soms levensbedreigend zijn. Om een doorgaand gunstige risico-batenbeoordeling te garanderen voor deelnemers aan het onderzoek, zal er

een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee, DMC) worden gevormd om toezicht te houden op de regels m.b.t. veiligheid en werkzaamheid. Bovendien zal de DMC de sponsor adviseren over maatregelen die de commissie noodzakelijk acht voor de voortdurende bescherming van deelnemers aan het onderzoek.

BMS zal een strenge veiligheidsmonitoring uitvoeren om de veiligheid van de deelnemers te garanderen, door regelmatig en systematisch veiligheidsgegevens te beoordelen. Een eventueel gerapporteerde veiligheidsgebeurtenis wordt nauw opgevolgd. Centra en onderzoekers worden getraind op de implementatie van toxiciteitsmanagementstrategieën voor BMS-986213 en nivolumab.

Nieuwe immuunsysteemgerichte behandelingen (immunotherapieën), zoals nivolumab en BMS 986213, kunnen mogelijk klinisch voordeel bieden en de uitkomst voor patiënten met deze aandoening verbeteren (verbetering van progressievrije en totale overleving). Net als bij alle experimentele geneesmiddelen en klinische onderzoeken zijn er echter bekende en onbekende risico's.

Onderzoeksgeneesmiddelen en proceduregerelateerde risico's worden in detail beschreven in het patiënteninformatieblad om ervoor te zorgen dat de patiënten volledig op de hoogte zijn alvorens zij instemmen met deelname aan het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Uxbridge Business Park - Sanderson Road - Unit 2 GB
Uxbridge UB8 1DH
GB

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Uxbridge Business Park - Sanderson Road - Unit 2 GB
Uxbridge UB8 1DH
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) Mannen en vrouwen, leeftijd ≥ 18 jaar
- 2) Alle proefpersonen moeten een bevestigde diagnose (gebruikmakend van tumorweefsel) hebben van niet-reseceerbaar, lokaal geavanceerd of metastatisch adenocarcinoom van de maag of GOJ. De documentatie van GOJ-betrokkenheid kan biopsie, endoscopie of beeldvorming omvatten.
- 3) Proefpersonen mogen niet eerder behandeld zijn met een systemische behandeling, inclusief HER2-remmers als primaire behandeling van niet-reseceerbaar, lokaal geavanceerd of metastatisch adenocarcinoom van de maag of GOJ
- 4) Toegestane eerdere behandelingen zijn: Eerdere adjuvante of neo-adjuvante chemotherapie, bestraling en/of chemoradiotherapie voor maagkanker of kanker aan de GOJ is toegestaan, zolang de laatste behandeling of laatste kuur (welke het laatst heeft plaatsgevonden) op zijn minst 6 maanden voor randomisatie heeft plaatsgevonden. Palliatieve bestraling is toegestaan en moet 2 weken voor randomisatie afgerond zijn. Chinese traditionele medicijnen met een goedgekeurde indicatie voor kankerbehandeling zijn toegestaan, zolang de laatste toediening 2 weken vóór randomisatie is geweest.
- 5) De proefpersoon moet op zijn minst één meetbare laesie of door CT- of MRI-scan evalueerbare ziekte hebben, volgens de RECIST 1.1-criteria; 28 dagen vóór randomisatie moet een radiografische tumorbeoordeling uitgevoerd worden.
- 6) HER2/neu-negatief LAG-3-positief
- 7) Voldoende functionerende organen
- 8) ECOG performancestatusscore van 0 of 1
- 9) Tumorweefsel moet vóór randomisatie aangeleverd worden voor LAG-3-, PD-L1-, MSI- en TMB-biomarkeranalyses.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) LAG-3-negatief
- 2) HER2-positief

- 3) Proefpersonen met niet behandelde bekende hersenmetastasen.
- 4) 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.
- 5) Proefpersonen met actieve, bekende of vermoedelijke auto-immuunziekte.
- 6) 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.
- 7) Elke toxiciteit veroorzaakt door eerdere kankerbehandeling, met uitzondering van gehoorverlies, alopecie en vermoeidheid, moet tot graad 1 (volgens NCI CTCAE, versie 4) of baseline-niveau zijn teruggebracht voor toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.
- 8) Proefpersonen met perifere neuropathie > graad 1.
- 9) Proefpersonen met ascites die niet met passende interventies onder controle gebracht kunnen worden
- 10) Ongecontroleerde of significante cardiovasculaire aandoening

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Merknaam:	5-fluorouracil
Generieke naam:	5-FU MEDAC 50 mg/ml
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Capecitabine Accord 150 mg film colated tablets
Generieke naam:	Capecitabine Accord
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NIVOLUMAB 10 ml vial
Generieke naam:	Opdivo (100mg/10ml)
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Oxaliplatin
Generieke naam:	Oxaliplatin Bendalis 5mg/ml
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Relatlimab/ Nivolumab 1:3 vaste dosiscombinatie
Generieke naam:	NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2017-004896-30-NL
CCMO	NL65238.056.18
Ander register	U1111-1206-3033