

# Een fase 3-, gerandomiseerd, open-label-onderzoek naar nivolumab in combinatie met ipilimumab versus pemetrexed met cisplatine of carboplatine als eerstelijns behandeling van niet-resecteerbaar, pleuraal mesothelioom.

Gepubliceerd: 03-11-2016 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Primaire doelstellingen: • Het vergelijken van de progressievrije overleving (progression free survival, PFS) zoals beoordeeld door de geblindeerde onafhankelijke commissie (Blinded Independent Committee Review, BICR) en de algehele overleving (...)

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Beëindigd             |
| <b>Type aandoening</b>      | Pleura-aandoeningen   |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON47222

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

CA209-743

### Aandoening

- Pleura-aandoeningen

### Synoniemen aandoening

mesothelioom, Niet-resecteerbaar

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Bristol-Myers Squibb

**Overige ondersteuning:** Pharmaceutical industry

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Ipilimumab, Nivolumab, Pleuraal mesothelioom

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Algehele overleving en progressievrije overleving op basis van beoordeling door de geblindeerde onafhankelijke commissie (BICR) zijn de primaire eindpunten van het onderzoek.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Objectieve responsratio (beste algehele respons [best overall response, BOR] is complete respons [CR] of partiële respons [PR] volgens m-RECIST, aangepast voor pleuraal mesothelioom) en/of RECIST 1.1
- Ziektecontrolepercentage (BOR is CR, PR of stabiele ziekte [stable disease, SD])
- Niveau van PD-L1-expressie

Verkennde eindpunten:

- Incidentieratio's van bijwerkingen, ernstige bijwerkingen, overlijden en afwijkende laboratoriumwaarden
- Concentraties in het serum van nivolumab in combinatie met ipilimumab
- De verbetering van de zelf gerapporteerde meting van de gezondheidsstatus

van de EuroWol Group (EQ-5D) en de EQ VAS-score

- Verbeteringsratio van ziektegerelateerde symptomen, beoordeeld door de mesotheliomopzet van de longkankersymptoomschaal (LCSS-Meso)

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond productontwikkeling:

Nivolumab (Opdivo) is in klinische ontwikkeling voor de behandeling van proefpersonen met niet-kleincellige longkanker (non-small cell lung cancer, NSCLC), niercelcarcinoom (renal cell carcinoma, RCC), carcinoom van hoofd en nek en andere tumoren (bijv. maagkanker, glioblastoma multiforme, hodgkinlymfoom, kleincellige longkanker). Opdivo is in de VS goedgekeurd als monotherapie voor verschillende indicaties, waaronder niet-resecteerbaar of gemetastaseerd melanoom en ziekteprogressie na ipilimumab en een BRAF-remmer bij BRAF V600-mutatie positief; niet eerder behandelde proefpersonen met niet-resecteerbaar of gemetastaseerd melanoom bij BRAF wild type; NSCLC met progressie op of na platinagebaseerde chemotherapie; geavanceerd niercelcarcinoom na eerdere anti-angiogenische behandeling. De combinatie van nivolumab en ipilimumab is in de VS ook goedgekeurd voor de behandeling van niet eerder behandeld gemetastaseerd melanoom. Proefpersonen met niet-resecteerbaar, kwaadaardig pleuraal mesotheliom (MPM) hebben een slechte prognose en ervaren beperkte overlevingsvoordelen met de standaard platinagebaseerde therapie. Klinische gegevens uit eerdere onderzoeken met behandelingen gericht op PD-1/PD-L1 of CTLA-4 toonden veelbelovende activiteit aan bij eerder behandelde MPM. Om de klinische resultaten bij proefpersonen met niet-resecteerbaar MPM verder te verbeteren in de eerstelijns behandelingssetting wordt nivolumab in combinatie met ipilimumab onderzocht in het klinisch onderzoek CA209743.

### Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- Het vergelijken van de progressievrije overleving (progression free survival, PFS) zoals beoordeeld door de geblindeerde onafhankelijke commissie (Blinded Independent Committee Review, BICR) en de algehele overleving (overall survival, OS) van nivolumab in combinatie met ipilimumab versus pemetrexed plus cisplatine of carboplatine als eerstelijns behandelingsregime bij patiënten met niet-resecteerbaar kwaadaardig pleuraal mesotheliom.

Secundaire doelstellingen:

- Het vergelijken van de objectieve responsratio (objective response rate, ORR) zoals beoordeeld door BICR van nivolumab in combinatie met ipilimumab versus pemetrexed plus cisplatine of carboplatine als eerstelijns behandeling bij patiënten met niet-resecteerbaar kwaadaardig pleuraal mesothelioom.
- Het vergelijken van het ziektecontrolepercentage (Disease Control Rate, DCR) zoals beoordeeld door BICR van nivolumab in combinatie met ipilimumab versus pemetrexed plus cisplatine of carboplatine als eerstelijns behandeling bij patiënten met niet-resecteerbaar kwaadaardig pleuraal mesothelioom.
- Het evalueren of de PD-L1-expressie een predictieve biomarker is voor ORR, PFS en OS.

Verkennde doelstellingen:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van nivolumab in combinatie met ipilimumab versus pemetrexed plus cisplatine of carboplatine als eerstelijns behandeling bij patiënten met niet-resecteerbaar pleuraal mesothelioom.
- Het karakteriseren van de farmacokinetiek van nivolumab in combinatie met ipilimumab als eerstelijns behandeling bij patiënten met niet-resecteerbaar kwaadaardig pleuraal mesothelioom (MPM).
- Het karakteriseren van de immunogeniciteit van nivolumab in combinatie met ipilimumab als eerstelijns behandeling bij patiënten met niet-resecteerbaar MPM
- Het beoordelen van de algehele gezondheidstoestand en gezondheidsvoorziening van de proefpersoon met behulp van de 3-niveau versie van respectievelijk de EQ-5D (EQ-5D-3L) visuele analoge schaal (VAS) en de gezondheidsvoorzieningsindex.

Het beoordelen van de kankergerelateerde symptomen en de kwaliteit van leven van de proefpersoon met behulp van de mesothelioomopzet van de longkankersymptoomschaal (Lung Cancer Symptom Scale, LCSS-Meso)

## Onderzoeksopzet

Onderzoeksopzet

Opzet van het onderzoek:

Dit is een open-label, gerandomiseerd, fase 3-onderzoek bij volwassenen (behandeling van gediagnosticeerd, niet-resecteerbaar kwaadaardig pleuraal mesothelioom)

Proefpersonen in beide groepen worden gestratificeerd door:

- \* histologie: epithelioïde versus non - epitheliode
- \* geslacht: mannelijk of vrouwelijk

Proefpersonen worden 1:1 gerandomiseerd en krijgen één van de volgende open-label-behandelingen:

- Groep A: nivolumab 3 mg/kg om de 2 weken IV toegediend gedurende 30 minuten in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg om de 6 weken IV toegediend gedurende 30 minuten tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit of andere redenen die in het protocol beschreven staan, tot een maximale behandeling van 2 jaar .

Behandeling na initiële door de onderzoeker beoordeelde en BICR-bevestigde progressie volgens aangepaste gewijzigde RECIST (m-RECIST) en / of RECIST 1.1 gedefinieerde progressie is toegestaan als de proefpersoon een klinisch voordeel heeft en nivolumab tolereert.

- Groep B: pemetrexed plus cisplatine of carboplatine chemotherapie toegediend op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen, met maximaal 6 cycli. Behandeling met chemotherapie zal doorgaan tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of het voltooien van 6 cycli, dat wat zich het eerst voordoet.

Tumorbeoordelingen in het onderzoek zullen beginnen in week 6 na randomisatie (+/- 7 dagen) en worden in de eerste 12 maanden om de 6 weken (+/- 7 dagen), en daarna elke 12 weken (+/- 7 days) dagen tot ziekteprogressie of tot stopzetting van de behandeling uitgevoerd, dat wat zich het eerst voordoet. De inschrijving eindigt nadat ongeveer 600 proefpersonen gerandomiseerd zijn.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De geneesmiddelinterventies omvatten nivolumab/ipilimumab combinatietherapie (groep A) en pemetrexed plus cisplatine of carboplatine chemotherapie (groep B).

## **Inschatting van belasting en risico**

In het kader van het onderzoek wordt van de patiënten verwacht dat zij verschillende bezoeken afleggen aan het centrum, waar zij lichamelijke onderzoeken, metingen van de vitale functies, bloedtesten ter veiligheidscontrole, zwangerschapstesten (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) en controle op bijwerkingen zullen ondergaan. Verder zullen patiënten radiografische beoordeling van hun tumoren ondergaan (door CT). CT-scan van de borst en bovenbuik en alle andere gekende ziektelocaties binnen

28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis. De respons wordt 6 weken (+/- 7 dagen) na de datum van de eerste dosis beoordeeld en vervolgens om de 6 weken (+/- 7 dagen) gedurende de eerste 12 maanden (tot week 48) en om de 12 weken (+/- 7 dagen) daarna, of tot ziekteprogressie is bevestigd, dat wat zich het eerst voordoet.

Proefpersonen zullen voorafgaand aan de behandeling en optioneel tijdens de behandeling biopsie ondergaan. Bij bepaalde bezoeken zal ook bloed worden afgenomen voor onderzoeksdoeleinden (immunogeniciteit en biomarkers). 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. Patiënten worden op de hoogte gebracht als zij in het geval van bijwerkingen

contact moeten opnemen met hun behandelend arts en zullen een patiëntenkaart ontvangen met uitgebreide informatie

## Contactpersonen

### Publiek

Bristol-Myers Squibb

Sanderson Road Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge Business Park  
Uxbridge UB8 1DH  
GB

### Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Sanderson Road Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge Business Park  
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)

Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen (18 jaar en ouder).

- Histologisch aangetoonde diagnose van kwaadaardig pleuraal mesotheliom (malignant pleural mesothelioma, MPM), thoracoscopie wordt sterk aanbevolen.

- Patiënt moet gevorderde, niet-resecteerbaar ziekte hebben die niet ontvankelijk is voor behandeling met een curatieve intentie (chirurgie met of zonder chemotherapie). Patiënten die mogelijke curatieve chirurgie voor terugkerende ziekte weigeren, komen niet in aanmerking. Patiënten kunnen niet worden gerandomiseerd totdat het tumorweefsel voor PD-L1-testen is ontvangen in het Central Lab. Het resultaat van de tests is niet vereist voorafgaand aan randomisatie. Patiënten kunnen dus de therapie starten voordat het resultaat van de PD-L1-test beschikbaar is.
- Beschikbaarheid (gearchiveerd en/of vers) van pathologische monsters voor gecentraliseerde immunohistochemische (IHC) PD-L1-testen tijdens de screeningperiode.
- Eerdere palliatieve radiotherapie is acceptabel, met ten minste 14 dagen voorafgaand aan de toediening van de radiotherapie en verdwijning van alle tekenen van vroege toxiciteit.
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status 0-1
- < 10% gewichtsverlies in de afgelopen 3 maanden
- Meetbare ziekte, gedefinieerd als ten minste 1 laesie die op twee plekken in drie verschillende niveaus gemeten kan worden in transverse coupes uit de CT-scan en geschikt is voor herhaalde beoordeling met gemodificeerde criteria voor responseevaluatie bij solide tumoren (m-RECIST) voor pleuraal mesothelioom
- Adequate hematologische, renale en hepatische functie

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- Primitieve peritoneale, pericardiale en tunica vaginalis testis mesothelioma
- Hersenmetastasen, behalve na chirurgische resectie of behandeling met stereotaxische radiotherapie zonder evolutie binnen de 3 maanden voorafgaand aan inclusie, en asymptomatische patiënten. Daarnaast mogen proefpersonen geen corticosteroïden meer gebruiken, of een stabiele of afnemende dosis krijgen van dagelijks  $\leq 10$  mg prednison (of equivalent) gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan randomisatie
- Voorafgaande behandeling met adjuvante of neoadjuvante chemotherapie, radicale pleuropneumonectomie met of zonder intensiteitgemoduleerde radiotherapie of niet-palliatieve RT;
- Prior intra-operatieve of intracavitaire chemotherapie voor pleuraal mesothelioom ;
- Eerdere behandeling met een anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CTLA-4-antilichaam of enig ander antilichaam of geneesmiddel dat specifiek gericht is op T-cel-co-stimulatie of checkpoint pathways.
- Voorgeschiedenis van chronische ontstekings- of autoimmuunziekte,
- Andere actieve maligniteit die gelijktijdig ingrijpen vereist
- Proefpersonen met interstitiële longziekte die symptomatisch is of de detectie of het beheer van vermoedelijke geneesmiddelgerelateerde pulmonale toxiciteit kan verstoren.

## **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:                 | Beëindigd             |
| (Verwachte) startdatum: | 04-08-2017            |
| Aantal proefpersonen:   | 18                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Alimta (Pemetrexed)                                    |
| Generieke naam: | PEMETREXED                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | CISPLATIN Neocorp                                      |
| Generieke naam: | CISPLATIN                                              |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Opdivo                                                 |
| Generieke naam: | Nivolumab                                              |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Paraplatin                                             |
| Generieke naam: | CARBOPLATIN                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Merknaam:       | Yervoy                                                 |
| Generieke naam: | Ipilimumab                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 03-11-2016       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 22-05-2017       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 29-06-2017       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 21-07-2017       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 03-11-2017       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 09-11-2017       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 22-01-2018       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 08-11-2018       |

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 29-11-2018  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 08-03-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 26-07-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 29-07-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 24-10-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 18-11-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 01-05-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 14-05-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 11-02-2021  |

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 14-06-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 24-06-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 11-12-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 23-12-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 08-04-2022  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 08-06-2022  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 28-06-2022  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 12-08-2022  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 15-08-2022  |

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 21-02-2023  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 09-03-2023  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 26-05-2023  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 05-06-2023  |
| 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 | ID                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2016-001859-43-NL |
| CCMO     | NL58915.031.16         |

## Resultaten

Einddatum onderzoek: 26-04-2023

Datum resultaten gemeld: 25-04-2024

**Datum eerste publicatie onderzoek**

01-01-1900