

Een dubbelblind, gerandomiseerd, fase 2-onderzoek met twee groepen naar nivolumab in combinatie met ipilimumab ten opzichte van nivolumab in combinatie met ipilimumab-placebo bij recidiverend of metastatisch plaveiselcelcarcinoom in het hoofd en de nek (SCCHN)

Gepubliceerd: 20-09-2016 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Het doel van dit onderzoek is het vergelijken van de algehele responspercentage (overall response rate, ORR) & Duur van Respons (DvR) voor de behandeling van nivolumab in combinatie met ipilimumab vs. nivolumab in combinatie met ipilimumab...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47328

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA209-714

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

hoofd-halskanker, SCCHN

Aandoening

Neoplasms - Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb
Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ipilimumab, Nivolumab, SCCHN

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om het objectieve responspercentage (ORR) & Duur van Respons (DvR) voor de behandeling van nivolumab in combinatie met ipilimumab te vergelijken met nivolumab in combinatie met ipilimumab placebo, zoals bepaald door een geblindeerde onafhankelijke centrale evaluatie (BICR) met behulp van RECIST 1.1 criteria, voor de eerstelijnsbehandeling van terugkerende of metastatische SCCHN in de platinum-refractaire setting.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

- De vergelijking van het ORR & DvR voor de behandeling van nivolumab in combinatie met ipilimumab vs. nivolumab in combinatie met ipilimumab placebo in de platinum in aanmerking komende setting
- Beoordeling van progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) en algehele overleving (overall survival, OS) van nivolumab in combinatie met

ipilimumab vs. nivolumab in combinatie met ipilimumab placebo in de platinum in
aanmerking komende en platinum-refractaire settings, afzonderlijk en over het
algemeen

- Beoordeling van de effectiviteit (ORR, PFS en OS) door PD-L1 expressie en HPV
p-16 status van nivolumab in combinatie met ipilimumab vs. nivolumab in
combinatie met ipilimumab placebo in de platinum in aanmerking komende en
platinum-refractaire settings, afzonderlijk en over het algemeen

Verkennde doelstellingen

- Om ORR, PFS en ziektecontrolepercentage (disease control rate, DCR) te
beoordelen voor de behandeling van nivolumab in combinatie met ipilimumab vs.
nivolumab in combinatie met ipilimumab placebo, zoals bepaald door de
onderzoeker met gebruik van RECIST 1.1 criteria in de platinum in aanmerking
komende en platinum-refractaire settings, afzonderlijk en over het algemeen
- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van nivolumab in combinatie met
ipilimumab/ipilimumab placebo te beoordelen
- Om de algehele gezondheidstoestand en gezondheidsvoorziening van de patiënten
te beoordelen met behulp van de 3-niveau versie van de EQ-5D (EQ-5D-3L) visuele
analoge schaal (VAS) en de gezondheidsvoorzieningindex, respectievelijk
- Om de kankergerelateerde symptomen en kwaliteit van leven van de patiënt vast
te stellen met behulp van delen van de Functional Assessment of Cancer Therapy
Head and Neck (FACT-HN) kanker vragenlijst
- Om verschillen te evalueren in patiëntgerapporteerde symptomatisch ongewenste
voorvallen met behulp van geselecteerde items uit de Patient-Reported Outcomes

- Om onderzoek te doen naar de immunomodulerende eigenschappen van nivolumab in combinatie met ipilimumab of met ipilimumab placebo, en evalueren van potentiële baseline en in-behandeling biomarkers voor associatie met werkzaamheid
- Om de farmacokinetiek en de immunogeniciteit van nivolumab in combinatie met ipilimumab of met ipilimumab placebo te karakteriseren

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CA209-714 is een multicenter, fase 2 onderzoek waaraan volwassen patiënten deelnemen met onbehandelde metastatische of terugkerende plaveiselcelcarcinoom van het hoofd en de hals (SCCHN). Het onderzoek vergelijkt nivolumab gecombineerd met ipilimumab vs. alleen nivolumab als eerstelijnsbehandeling in deze doelgroep. Ongeveer 396 patiënten nemen deel aan dit onderzoek, waarvan ongeveer 15 uit Nederland.

Metastatische en terugkerende SCCHN veroorzaakt aanzienlijke morbiditeit en hoge mortaliteit en heeft een gemiddelde totale overleving van minder dan 12 maanden met de huidige beschikbare behandelingen. In een subset van patiënten die verergering zien na platinum-gebaseerde therapie (hierna: platinum-refractair), is de gemiddelde totale overleving ongeveer 6 maanden en er zijn geen duidelijk omschreven behandelingsopties. Als zodanig is er hoge on vervulde medische noodzaak voor een verbetering van de gevestigde standaard van zorg in terugkerende en metastatische SCCHN, in zowel de platinum in aanmerking komende als de platinum-refractaire doelgroep.

Kanker immunotherapie is gebaseerd op de wetenschap dat tumoren kunnen worden herkend als lichaamsvreemd in plaats van lichaamseigen, en als zodanig effectief kunnen worden aangevallen door een geactiveerd immuunsysteem. Nivolumab en ipilimumab zijn immunotherapie medicijnen die monoklonale antilichamen worden genoemd, die de remmende werking van kankercellen op de immuunrespons blokkeren. Dit resulteert in de stimulatie van het lichaamseigen immuunsysteem om te helpen de kankercellen aan te vallen.

Nivolumab heeft klinische activiteit aangetoond en is goedgekeurd voor de

behandeling van verschillende soorten tumoren, met inbegrip van melanoom, renaal cel carcinoom en niet-kleincellige longkanker (NKCLK). Bovendien heeft het een voordeel aangetoond bij de overleving in de tweede lijn van platinum-refractaire terugkerende en metastatische SCCHN (in vergelijking met door de onderzoeker gekozen enkelvoudige agens chemotherapie). Ipilimumab is goedgekeurd voor de behandeling van melanomen (alleen of in combinatie met nivolumab). Er is een goede biologische reden voor de combinatie van nivolumab en ipilimumab, met bestaande preklinische gegevens die suggestief zijn voor een synergie-effect.

Het doel van dit onderzoek is om te bepalen of de combinatie van nivolumab en ipilimumab een verbetering vertegenwoordigt van de reactie in vergelijking met de huidige behandelmogelijkheden voor platinum-refractaire terugkerende of metastatische SCCHN patiënten, een groep waarin momenteel een hoog niveau van on vervulde behoefte te zien is. Dit onderzoek zal ook de combinatietherapie onderzoeken in vergelijking met alleen nivolumab in een kleine subgroep van platinum in aanmerking komende patiënten, en deze resultaten zijn een aanvulling op een gelijktijdig onderzoek (CA209-651) die de werkzaamheid van de combinatie beoordeelt in vergelijking met de huidige standaard van zorg bij platinum in aanmerking komende patiënten.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het vergelijken van de algehele responspercentage (overall response rate, ORR) & Duur van Respons (DvR) voor de behandeling van nivolumab in combinatie met ipilimumab vs. nivolumab in combinatie met ipilimumab placebo, zoals bepaald door een geblindeerde onafhankelijke centrale evaluatie (blinded independent central review, BICR) met behulp van respons evaluatie criteria in solide tumoren (RECIST 1.1) criteria, voor de eerstelijnsbehandeling van terugkerende of metastatische SCCHN in de platinum-refractaire setting.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, fase 2 onderzoek met twee groepen bij volwassen patiënten met onbehandelde metastatische SCCHN of terugkerende SCCHN die niet ontvankelijk is voor curatieve therapie.

Patiënten worden onderworpen aan screeningtests om te bepalen of zij in aanmerking komen, en zij die in aanmerking komen voor het onderzoek zullen worden gerandomiseerd aan een behandelingsgroep in een verhouding van 2:1:

Groep A: Nivolumab en Ipilimumab

Groep B: Nivolumab en Ipilimumab-Placebo

Randomisatie zal plaatsvinden door een geautomatiseerd sorteerproces door middel van IVRS (een computergestuurde telefonische toepassing) die patiënten

zal toewijzen aan een behandeling op basis van platinum subgroep en hun PD-L1 en HPV p16-status. Dit zorgt ervoor dat beide behandelingsgroepen een evenwichtig aantal patiënten heeft voor vergelijking ten tijde van de analyse, maar zorgt ook voor de integriteit van de randomisatie zelf.

Patiënten moeten behandeld worden binnen 3 dagen na randomisatie. Verlaging van de dosis zal niet worden toegestaan voor nivolumab, ipilimumab of ipilimumab-placebo. Behandeling zal doorgaan tot progressie van de ziekte, stopzetting wegens toxiciteit, intrekking van de toestemming of einde van het onderzoek. Voortzetting van de behandeling na eerste, door de onderzoeker beoordeelde progressie (klinisch of radiografisch vastgesteld) zal worden toegestaan indien de patiënt een door de onderzoeker beoordeeld klinisch voordeel heeft en het onderzoeksgeneesmiddel tolereert.

Er zal een Datamonitoringscommissie (DMC) worden gevormd, die regelmatig zal samenkomen tijdens het onderzoek om te zorgen dat zorgvuldig wordt toegezien op patiëntveiligheid. Bovendien houden zij toezicht op de regels m.b.t. veiligheid en werkzaamheid.

De totale duur van het onderzoek vanaf het begin van randomisatie tot de definitieve analyse van ORR is naar verwachting ongeveer 19 maanden, uitgaande van 13 maanden met tijdstoename. Nabehandeling van patiënten is mogelijk tot 5 jaar vanaf het tijdstip van deze analyse. Het onderzoek zal beëindigd worden zodra nabehandeling is voltooid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden willekeurig toegewezen aan een behandelingsgroep in een verhouding van 2:1, toewijzing zal dubbelblind zijn. Groep A: - Nivolumab 3 mg/kg IV zal iedere 2 weken worden toegediend - Ipilimumab 1 mg/kg IV zal iedere 6 weken worden toegediend Groep B: - Nivolumab 3 mg/kg IV zal iedere 2 weken worden toegediend - Ipilimumab-Placebo IV zal iedere 6 weken worden toegediend Zowel nivolumab als ipilimumab worden verstrekt door de sponsor. De behandeling met nivolumab en ipilimumab wordt 24 maanden voortgezet mits er geen ziekteprogressie of toxiciteit optreedt. Proefpersonen die 24 maanden behandeld zijn met nivolumab en ipilimumab en ziekteprogressie ontwikkelen, kunnen opnieuw behandeld worden met nivolumab en ipilimumab in dezelfde dosering als eerder in studie verband gegeven. Deze behandeling wordt tot maximaal 1 jaar voortgezet.

Inschatting van belasting en risico

Als onderdeel van het onderzoek zullen patiënten naar verwachting meermaals de kliniek bezoeken, waar zij het volgende zullen ondergaan: lichamelijk onderzoek, metingen van de vitale functies, bloedtests voor de beoordeling van de veiligheid, zwangerschapstests (voor vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen raken) en monitoring van ongewenste voorvallen. Bij bepaalde bezoeken zal ook bloed worden afgenomen voor onderzoeksdoeleinden (onderzoek naar

farmacokinetiek [FK], immunogeniciteit en biomarkers).

Als er geen gearchiveerd tumorweefsel beschikbaar is of het monster werd al te lang geleden (meer dan 6 maanden) genomen, dan zullen patiënten een biopsie moeten ondergaan om deel te nemen. Een biopsie van tumorweefsel zal ook worden verzameld in geval van progressie van de ziekte.

Bovendien zullen patiënten iedere 6 weken radiografische beoordeling van hun tumoren ondergaan (via CT of MRI) voor de eerste 48 weken en daarna iedere 12 weken. Deze evaluaties zullen doorgaan tot progressie van de ziekte of begin van latere behandeling. 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 uitgevoerd door hiervoor opgeleide medische deskundigen en alles zal in het werk worden gesteld om eventueel ongemak of risico's voor de patiënt zoveel mogelijk tot een minimum te beperken.

Behandelingen tegen kanker hebben vaak bijwerkingen, die soms levensbedreigend zijn. Er zal een onafhankelijke datamonitoringscommissie (DMC) worden ingezet tijdens dit onderzoek om ervoor te zorgen dat veiligheidsgegevens gedurende het onderzoek in ogeschouw worden genomen. Nieuwe immuunsysteem gerichte therapie (immunotherapieën) zoals Nivolumab en Ipilimumab kunnen potentieel klinisch voordeel bieden, alsmede verbetering van het resultaat voor patiënten met deze ziekte (verbetering van de ziekte en verbetering in overleving). Er zijn echter, net als bij alle experimentele geneesmiddelen en klinische proeven, bekende en onbekende risico's. Onderzoeksgeneesmiddelen en proceduregerelateerde risico's worden in de patiëntinformatie tot in detail beschreven om ervoor te zorgen dat de patiënten volledig op de hoogte zijn voordat zij ermee akkoord gaan om deel te nemen aan het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Sanderson Road Unit 2
Uxbridge UB81DH
GB

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Sanderson Road Unit 2
Uxbridge UB81DH

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. Ondertekende schriftelijke informatie- en toestemmingsverklaring
 - a. Patiënten moeten een gedateerde Institutionele Beoordelingsraad (institutional review board, IRB)/Onafhankelijke Ethische Commissie (independent ethics committee, IEC) verklaring tekenen, in overeenstemming met de regelgeving en institutionele richtlijnen. Dit moet worden verkregen voorafgaand aan de uitvoering van protocolgerelateerde procedures die geen deel uitmaken van de normale zorg voor de patiënt.
 - b. Patiënten moeten bereid en in staat zijn om te voldoen aan geplande bezoeken, het behandelingsschema en laboratoriumtests.
2. Doelgroep
 - a. Histologisch bevestigde hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom (head and neck squamous cell carcinoma, SCCHN), alleen uit één van de volgende primaire zones: mondholte, orofarynx, hypofarynx en strottenhoofd (met inbegrip van plaveiselcelcarcinoom van onbekende primaire oorsprong voortkomend uit hoofd en hals indien HPV p16 positief).
 - b. Patiënt moet beschikken over metastatische of terugkerende ziekte die niet ontvankelijk is voor behandeling met een curatieve intentie (chirurgie of stralingstherapie met of zonder chemotherapie). Patiënten die mogelijke curatieve salvage-chirurgie voor terugkerende ziekte weigeren, komen niet in aanmerking.

Twee subgroepen zullen worden ingeschreven in dit onderzoek, zoals hierboven beschreven. Patiënten zullen worden aangemerkt als platinum-refractair of platinum in aanmerking komend:

 - i. Platinum-refractaire subgroep (n=216): patiënten met histologisch bevestigde SCCHN die is teruggekeerd tijdens of korter dan 6 maanden na voltooiing van eerdere platinum-gebaseerde chemotherapie, gegeven als adjuvante of neo-adjuvante behandeling of als onderdeel van multimodale behandeling (chemotherapie, chirurgie, stralingstherapie) voor

lokaal gevorderde ziekte. Patiënten mogen geen systemische anti-kankertherapie hebben ontvangen in de terugkerende of gemetastaseerde setting.

ii. Platinum in aanmerking komende subgroep (n=99): patiënten met histologisch bevestigde SCCHN die platinumnaïef zijn, of die terugkeer zien 6 maanden of meer na de voltooiing van eerdere platinum-gebaseerde chemotherapie, gegeven als adjuvante of neo-adjuvante behandeling of als onderdeel van multimodale behandeling (chemotherapie, chirurgie, stralingstherapie) voor lokaal gevorderde ziekte. Patiënten mogen geen systemische anti-kankertherapie hebben ontvangen in de terugkerende of gemetastaseerde setting.

c. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus van 0 of 1

d. Meetbare ziekte door computertomografie (CT) of magnetische resonantie beeldvorming (magnetic resonance imaging, MRI) per RECIST 1.1 criteria; radiografische tumorbeoordeling uitgevoerd binnen 28 dagen na randomisatie.

e. Doellaesies kunnen zich voordoen in een eerder bestraald gebied als er gedocumenteerde (radiografische) ziekteprogressie in die zone is na het beëindigen van de stralingstherapie.

f. Documentatie van HPV p16 status is vereist voor SCCHN tumor van de orofarynx. Patiënten met een onbekende primaire locatie moeten een gedocumenteerde positieve p16 status hebben.

Let op: als resultaten niet beschikbaar zijn, moet er een monster (weefsel voor microscopische dia's, een weefselblokje of een biopsie van vers weefsel in formaline) naar het Centraal Laboratorium worden gestuurd voor analyse.

g. Documentatie van PD-L1 status door IHC uitgevoerd door het centraal laboratorium bij randomisatie.

h. Een formaline-vast paraffine-ingebed (formalin-fixed, paraffin-embedded, FFPE) weefselblok of ongekleurde tumor weefselsecties (gearchiveerd of recent: binnen 6 maanden), met een bijbehorend pathologisch verslag moeten worden ingediend voor biomarker evaluatie vóór randomisatie. Biopsie via excisie, incisie of kernnaald. Fijne-naald aspiratie is onvoldoende.

i. Voorafgaande palliatieve stralingstherapie moet ten minste 8 weken voorafgaand aan de inschrijving zijn afgerond, indien de stralingstherapie op de hoofd- en halszone was gericht en 4 weken voorafgaand aan de inschrijving als stralingstherapie op andere zones was gericht.

j. Alle toxiciteiten toegeschreven aan voorafgaande kankertherapie (systemische anti-kankertherapie, stralingstherapie of chirurgie), anders dan alopecie en vermoeidheid, moeten zijn opgelost of teruggekeerd naar de baseline ten minste 2 weken vóór randomisatie.

k. Patiënt herinschrijving: bij dit onderzoek is de herinschrijving van een patiënt, die het onderzoek als een gefaalde voorbehandeling heeft stopgezet (d.w.z., patiënt is niet gerandomiseerd/is niet behandeld), mogelijk. Bij herinschrijving moet de patiënt opnieuw toestemming verlenen.

l. Screening van laboratoriumwaarden moet voldoen aan de volgende criteria (met behulp van algemene terminologiecriteria voor ongewenste voorvallen [common terminology criteria of adverse events, CTCAE] v4):

WBC $\geq$ 2000/uL

Neutrofielen $\geq$ 1500/uL

Bloedplaatjes $\geq$ 100 x 10³/uL

Hemoglobine $\geq$ 9,0 g/dL

Serumcreatinine $\leq$ 1,5 x ULN of berekende creatinineklaring $>$ 40 mL/min (met behulp van de Cockcroft-Gault formule)

Vrouwelijke CrCl = $[(140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{gewicht in kg} \times 0,85] / (72 \times \text{serumcreatinine in mg/dL})$

Mannelijke CrCl = $[(140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{gewicht in kg} \times 1,00] / (72 \times \text{serumcreatinine in mg / dL})$

ASAT $\leq 3,0 \times \text{ULN}$

ALAT $\leq 3,0 \times \text{ULN}$

Totaal aan bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (met uitzondering van personen met het syndroom van Gilbert, die een totaal aan bilirubine moeten hebben van $< 3,0 \times \text{ULN}$).

3. Leeftijd en vruchtbaarheidsstatus

a. Mannen en vrouwen, leeftijden ≥ 18 jaar

b. Vrouwen die zwanger kunnen worden (women of childbearing potential, WOCBP) moeten een negatieve serum of urine zwangerschapstest hebben (minimumgevoeligheid 25 IU/L of gelijkwaardige eenheden van HCG) binnen 24 uur voorafgaand aan het starten met het onderzoeksgeneesmiddel.

c. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven.

d. WOCBP moeten akkoord gaan met instructies voor methoden van anticonceptie voor een periode van 30 dagen (duur van ovulatoire cyclus) plus de tijd die nodig is voor het onderzoeksgeneesmiddel om ongeveer vijf maal de halfwaardetijd te ondergaan. WOCBP gerandomiseerd/toegewezen om nivolumab te ontvangen, moeten een adequate methode gebruiken om zwangerschap te voorkomen gedurende 5 maanden (30 dagen plus de tijd die nodig is voor nivolumab om ongeveer vijf maal de halfwaardetijd te ondergaan) na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

e. Mannen die seksueel actief zijn met WOCBP moeten akkoord gaan met instructies voor methoden van anticonceptie voor een periode van 90 dagen (duur van spermacelproductie) plus de tijd die nodig is voor het onderzoeksgeneesmiddel om vijf maal de halfwaardetijd te ondergaan. f. Mannen gerandomiseerd om nivolumab te ontvangen en die seksueel actief zijn met WOCBP moeten anticonceptie blijven gebruiken gedurende 7 maanden (90 dagen plus de tijd die nodig is voor nivolumab om ongeveer vijf maal de halfwaardetijd te ondergaan) na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

g. Mannen met azoöspermie en WOCBP die voortdurend niet heteroseksueel actief zijn, zijn vrijgesteld van anticonceptie eisen. Wel moeten zij de zwangerschapstesten ondergaan zoals beschreven in deze secties.

h. Onderzoekers zullen WOCBP en mannelijke patiënten die seksueel actief zijn met WOCBP adviseren met betrekking tot het belang van zwangerschapspreventie en de gevolgen van een onverwachte zwangerschap. Onderzoekers zullen tevens WOCBP en mannelijke patiënten die seksueel actief zijn met WOCBP wijzen op zeer effectieve methoden van anticonceptie. Zeer effectieve methoden van anticonceptie (zie aanhangsel 4) die een faalpercentage van $< 1\%$ hebben indien consequent en correct toegepast.

i. Patiënten moeten ermee instemmen ten minste één zeer effectieve OF één minder effectieve methode van anticonceptie te gebruiken, zoals genoemd in aanhangsel 4. Lokale wetten en regels kunnen het gebruik van alternatieve en/of aanvullende anticonceptiemethoden voorschrijven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Uitzonderingen doelziekte

- a Terugkerend of metastatisch carcinoom van de nasofarynx, paranasale sinus plaveiselcelcarcinoom dat afkomstig is van de huid en de speekselklier, of niet-squameuze histologie (bijvoorbeeld mucosaal melanoom).
- b Patiënten met onbehandelde metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS).
- c Patiënten komen in aanmerking als CZS metastasen adequaat zijn behandeld en neurologisch teruggekeerd zijn naar de baseline (met uitzondering van resterende tekenen of symptomen met betrekking tot de CZS behandeling) gedurende ten minste 2 weken vóór randomisatie. Daarnaast mogen patiënten geen corticosteroïden meer gebruiken, of op een stabiele of afnemende dosis zitten van dagelijks 10 mg prednison (of equivalent) gedurende ten minste 2 weken vóór randomisatie.
- d Patiënten met carcinomateuze meningitis.
- e Eventuele voorafgaande behandeling met een niet-platinum bevattende systemische therapie voor SCCHN (adjuvante, neo-adjuvante of multimodale behandeling).

2. Medische voorgeschiedenis en gelijktijdig optredende ziekten

- a. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
- b. Eerdere behandeling met een anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- of anti-CTLA-4-antilichaam, of een ander antilichaam of geneesmiddel dat specifiek gericht is op T-cel-co-stimulatie of checkpoint-routes.
- c. Andere actieve maligniteit die gelijktijdig ingrijpen vereist.
- d. Patiënten met eerdere maligniteiten (met uitzondering van niet-melanoom huidkankers, en de volgende in situ kankers: blaas, maag, dikke darm, oesophagus, endometrium, cervicale/dysplasie, melanoom of borst) tenzij een volledige remissie werd bereikt minstens 2 jaar voorafgaand aan het onderzoek EN geen aanvullende therapie nodig is tijdens de onderzoeksperiode.
- e. Patiënten met een actieve, bekende of vermoedelijke auto-immuunziekte. Patiënten met diabetes mellitus type I, hypothyreoïdie die alleen hormoonvervanging vereist, huidaandoeningen (zoals vitiligo, psoriasis of alopecia) die geen systemische behandeling vereisen, of aandoeningen waarvan geen terugkeer wordt verwacht bij de afwezigheid van een externe trigger, mogen zich inschrijven.
- f. Patiënten met een aandoening waarbij systemische behandeling met corticosteroïden (> 10 mg dagelijks prednison equivalent) of andere immunosuppressieve medicijnen vereist is binnen 14 dagen na randomisatie. Geïnhaleerde of topische steroïden, en bijniervervanging steroïden > 10 mg dagelijks prednison equivalent, zijn toegestaan in geval van afwezigheid van actieve auto-immuunziekte.
- g. Patiënten met interstitiële longziekten die symptomatisch zijn of de detectie of het beheer van vermoedelijke geneesmiddelgerelateerde pulmonale toxiciteit kan verstoren.
- h. Een bekende medische aandoening die, volgens de onderzoeker, het risico zou verhogen dat wordt geassocieerd met onderzoekdeelname of met toediening van het onderzoeksgeneesmiddel of interfereert met de interpretatie van de veiligheidsresultaten.

3. Resultaten lichamelijk onderzoek en laboratoriumtests

- a. Een positief testresultaat voor hepatitis B- of hepatitis C-virus dat de aanwezigheid van virus aangeeft, bijvoorbeeld Hepatitis B oppervlakte-antigeen (HBsAg, Australië-antigeen) positief, of Hepatitis C antilichaam (anti-HCV) positief (behalve als HCV-RNA negatief).
- b. Bekende geschiedenis van positieve tests voor humaan immunodeficiëntie virus (HIV) of acquired immune deficiency syndrome (AIDS).
- c. Geschiedenis van allergie of overgevoeligheid voor platinum-bevattende verbindingen of andere componenten van het onderzoeksgeneesmiddel.

4. Overige exclusiecriteria

- a. Gevangenen of patiënten die tegen hun wil opgesloten zijn. (Opmerking: onder bepaalde omstandigheden kan een persoon die gevangen is gezet worden opgenomen in het onderzoek, of mag deze het onderzoek voortzetten als patiënt. Hiervoor gelden strikte voorwaarden en er is Bristol-Myers Squibb goedkeuring vereist.
- b. Patiënten die gedwongen worden vastgehouden voor de behandeling van een psychiatrische of lichamelijke ziekte (bijv. infectieziekten).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	14-12-2016
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	15-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	28-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2016-001645-64-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02823574
CCMO	NL58491.042.16

Resultaten

Einddatum onderzoek:	05-10-2021
Datum resultaten gemeld:	14-03-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900

16 - Een dubbelblind, gerandomiseerd, fase 2-onderzoek met twee groepen naar nivoluma ... 2-05-2025