

Niet-vergelijkend, open-label, fase 1/ fase 2-onderzoek met nivolumab (BMS-936558) en nivolumab in combinatie met ipilimumab bij proefpersonen met viruspositieve en virus negatieve solide-tumoren

Gepubliceerd: 14-07-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Bij patiënten met neoadjuvante aandoeningen heeft het onderzoek als doel het bepalen van de veiligheid en verdraagzaamheid van het medicijn. Bij patiënten met metastatische aandoeningen is het doel het bepalen of behandeling met nivolumab of...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47503

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA209 358

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

viruspositieve en virusnegatieve vaste tumoren

Aandoening

neoplasms squamous cell carcinoma head and neck, merkel cell carcioma, nasopharygeal

carcinoma, carcinoma of cervix vagina or vulva, gastric carcinoma

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gemetastaseerde, Neoadjuvante, Nivolumab, viruspositieve

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

In het neoadjuvante cohort: onderzoeken van de veiligheid en verdraagzaamheid van neoadjuvante toediening van nivolumab bij de volgende tumortypen:

HPV-positief SCCHN

HPV-negatief SCCHN

Merkelcelcarcinoom

Baarmoederhals-, vaginalekanker of kanker aan de vulva

In het metastatische/terugkerende cohort: evaluatie van de door de onderzoeker beoordeelde objectieve responspercentage (ORR) van monotherapie of combinatietherapie bij proefpersonen met de volgende ziektes:

Metastatisch of terugkerend nasofaryngaalcarcinoom (NPC)

Metastatisch of terugkerend EBV-gerelateerd maagcarcinoom

Metastatisch of terugkerend Merkelcelcarcinoom

Metastatische of terugkerende baarmoederhals-, vaginale kanker of kanker aan de vulva

Metastatisch of terugkerend HPV-positief plaveiselcelcarcinoom in hoofd en nek (SSCHN)

Secundaire uitkomstmaten

Neoadjuvant cohort: Bepaling vanaf de baseline van de procentuele verandering van immune cellen en de procentuele verandering van geselecteerde immune activerende/inhibitorische moleculen van virusspecifieke T-cellen in tumorspecifieke subgroepen van proefpersonen behandeld met nivolumab.

Metastatisch cohort: Evaluatie van responsduur, progressievrije overleving en totale overleving van proefpersonen met monotherapie monotherapie of combinatietherapie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CA209-358 is een multicentrisch, fase 1/2 studie naar een experimenteel geneesmiddel genaamd nivolumab, alleen toegediend bij patiënten met neoadjuvant plaveiselcelcarcinoom in hoofd en nek (Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck, SCCHN) of baarmoederhals-, vaginaal carcinoom, carcinoom aan de vulva (GYN) of Merkelcelcarcinoom (MCC); of bij patiënten met viruspositieve metastatische SCCHN, maagkanker (gastric cancer, GC), GYN, MCC of nasofaryngaalcarcinoom (Nasopharyngeal carcinoma, NPC).

Voor patiënten met metastatische aandoeningen zijn de behandelopties beperkt. Voor maagcarcinoom is er met de huidige behandelopties een matige overlevingsprognose voor Fase II-III tumoren en voortgeschreden en metastatische maagkanker.

Voor nasofaryngaalcarcinoom is er een matige algehele overleving en geen vastgestelde zorgstandaard voor patiënten met ziekteprogressie na de eerste lijn van chemotherapie in de terugkerende of metastatische setting.

Voor SCCHN is er geen effectieve zorgstandaard die overlevingsvoordelen langer dan 4-6 maanden biedt in de tweedelijns, platinum refractaire terugkerende of metastatische SCCHN.

Voor de GYN carcinomen na de eerstelijns chemotherapie is er geen zorgstandaard

die verbeterde voordelen aantoont ten opzichte van de beste ondersteunende zorg. Bij metastatische MCC is de ziekte ongeneeslijk met chemotherapie, met zeer matige algehele overleving (<10%).

Daarom is het voor al deze kankers geclassificeerd als een on vervulde medische noodzaak.

Het is aangetoond dat virusgeassocieerde tumoren PD-1 liganden laten zien. De hypothese van dit onderzoek is dat deze tumortypen waarschijnlijker reageren op nivolumab, dat de interactie tussen PDL-1 [sic: PD-L1]/PD-L2 en PD-1 blokkeert, in twee settings, een neoadjuvant of mogelijkscohort bij patiënten met resectabele aandoeningen en een cohort met patiënten met metastatische aandoeningen die ziekteprogressie hebben laten zien na één lijn van therapie of zorgstandaard hebben geweigerd.

Bij nivolumab en ipilimumab is aangetoond dat het overlevingsvoordelen heeft bij patiënten met een aantal tumortypen.

Ongeveer 84 neoadjuvante en 400 metastatische patiënten wereldwijd zullen deelnemen.

Doel van het onderzoek

Bij patiënten met neoadjuvante aandoeningen heeft het onderzoek als doel het bepalen van de veiligheid en verdraagzaamheid van het medicijn. Bij patiënten met metastatische aandoeningen is het doel het bepalen of behandeling met nivolumab of nivolumab en ipilimumab leidt tot klinisch voordeel bij patiënten met dergelijke tumortypen.

Onderzoeksopzet

Dit is een Niet-vergelijkend, open-label, fase 1/ fase 2-onderzoek met nivolumab (BMS-936558) en nivolumab in combinatie met ipilimumab bij proefpersonen met viruspositieve en virus negatieve solide-tumoren.

Het eerste cohort, een neoadjuvant behandelregime bij 84 proefpersonen met 3 tumortypen, heeft het volgende hoofddoel:

- Onderzoek naar de veiligheid en verdraagzaamheid van neoadjuvante toediening van nivolumab, het primaire doel voor dit cohort

Inschrijving voor elk tumortype in het neoadjuvante cohort wordt tijdelijk stopgezet nadat de eerste 10 proefpersonen geregistreerd zijn, om de veiligheid te beoordelen en het aantal proefpersonen te bepalen met chemotherapie/bestraling (GYN-patiënten indien van toepassing) of operatieve (SCCHN-, MCC- en GYN-patiënten) vertragingen van meer dan 4 weken na de geplande datum. Als * 3 van de eerste 10 proefpersonen voor een enkel tumortype vertragingen van meer dan 4 weken na de geplande operatiedatum of geplande startdatum voor chemotherapie/bestraling hebben door (een) in de bijsluiter gespecificeerde, immuungerelateerde bijwerking(en) van nivolumab, wordt dat specifieke tumorcohort gesloten. Bij de overgebleven tumortypen in het neoadjuvante cohort wordt inschrijving niet gesloten als (een) tumortype(n)

sluit(en) wegens een vertraging van operatie door nivolumab. Als de eerste 8 patiënten met een enkel tumortype geen vertraging ondervinden, is een pauze bij de inschrijving niet noodzakelijk.

In het neoadjuvante cohort worden 3 tumortypen ingeschreven: menselijk papillomavirus (human papillomavirus, HPV)-positief en -negatief SCCHN, HPV-positieve baarmoederhals-/vaginale kanker/kanker aan de vulva en polyomavirusgeassocieerd Merkelcelcarcinoom. De tumortypen van SCCHN vereisen virustesten voorafgaand aan toekenning van onderzoeksgeneesmiddel. Eenentwintig viruspositieve en 21 virusnegatieve proefpersonen met SCCHN worden ingeschreven. De andere tumortypen vereisen geen prospectieve virustesten voor deelname wegens het hoge infectiepercentage (> 85%). De virusnegatieve groep dient als controlegroep voor de biologische analyse. Proefpersonen ondergaan een initiële biopsie, ontvangen 2 doses nivolumab gevolgd door een chirurgische resectie of chemotherapie/bestraling. Geen andere pre-operatieve therapie is toegestaan.

Het tweede cohort, een behandelregime van 400 proefpersonen in de terugkerende/metastatische setting met 5 tumortypen, heeft het volgende hoofddoel:

- Evaluatie van de door de onderzoeker beoordeelde objectieve responspercentage (objective response rate, ORR) van monotherapie met nivolumab of nivolumab/ipilimumab combinatie, het primaire doel van dit cohort

In het metastatische cohort worden proefpersonen ingeschreven die zich met hun ziekte in de metastatische of terugkerende setting bevinden. Dit cohort zal bestaan uit de volgende 5 tumortypen: EBV-gerelateerd maagcarcinoom, EBV-gerelateerd nasofaryngaalcarcinoom, HPV-positief SCCHN, HPV-positieve baarmoederhalskanker/kanker aan de vulva/vaginale kanker en polyomavirusgeassocieerd Merkelcelcarcinoom. De tumortypen SCCHN en maagcarcinoom vereisen virustesten om voorafgaand aan de behandeling positiviteit vast te stellen. Nivolumab wordt toegediend tot onacceptabele toxiciteit of ziekteprogressie zoals gedefinieerd door RECIST 1.1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoeksgeneesmiddel is: nivolumab (BMS-936558) en ipilimumab (BMS-734016). Proefpersonen in het neoadjuvante cohort ontvangen twee doses nivolumab, toegediend met 240 mg IV op dag 1 en dag 15. Proefpersonen in het metastatische Cohort onderwerpen zullen behandeld worden, afhankelijk van studie arm (zie protocol). Proefpersonen die de neoadjuvante portie van het onderzoek en de volledige behandeling volgens de zorgstandaard beëindigen en binnen 1 jaar na operatieve resectie of beëindiging van de zorgstandaard (dat wat het laatst komt) niet-resectabele terugkerende of metastatische aandoeningen ontwikkelen, kunnen, indien geschikt, om de 2 weken (14 dagen) behandeling ontvangen met nivolumab op dag 1 van een behandelcyclus, indien ze in aanmerking komen.

Inschatting van belasting en risico

Als onderdeel van het onderzoek wordt van de patiënten verwacht dat zij meerdere bezoeken aan het centrum brengen, waar zij lichamelijke onderzoeken zullen ondergaan, meting van de vitale functies waaronder zuurstofsaturatieniveaus, bloedtests voor veiligheidsbeoordeling, zwangerschapstests (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) en monitoring op bijwerkingen. Patiënten in het neoadjuvante cohort dienen een biopsie af te geven na de dosering van nivolumab, al kan dit onderdeel zijn van de operatieve resectie. Patiënten in het metastatische cohort ondergaan om de 8 weken (te beginnen in week 9) radiografische beoordelingen van de tumor(en) (door Spiraal CT of MRI) gedurende het eerste jaar, vervolgens om de 12 weken tot ziekteprogressie of beëindiging van behandeling, dat wat het laatst komt. Een aanvullende PET-scan kan vereist zijn om complete respons te bevestigen. Bij bepaalde bezoeken zullen ook bloedstalen worden afgenomen voor onderzoeksdoeleinden (FK en immunogeniciteit) waaronder biomarkers. De frequentie van de bezoeken en het aantal procedures dat tijdens dit onderzoek plaatsvindt, kunnen in het algemeen als boven-de-standaard zorg beschouwd worden. Deze procedures worden uitgevoerd door geoefende medische professionals en er zal alles aan worden gedaan om eventuele risico's of ongemak voor de patiënt zo veel mogelijk te beperken. Behandeling voor kanker heeft vaak bijwerkingen, waarvan sommige 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. Het klinisch voordeel van nivolumab, zoals gemeten aan de hand van het objectief responspercentage (ORR) zoals beoordeeld door een onafhankelijke radiologische toetsingscommissie (independent radiologic review committee, IRRC), zal worden gebruikt.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Uxbridge Business Park Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
GB

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Uxbridge Business Park Sanderson Road

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)

Histopathologische bevestiging van de volgende tumortypes:

- i) Merkelcelcarcinoom
- ii) EBV-positieve kanker van de maag of van de maag-slokdarm overgang (inclusief adenocarcinoom vanuit het onderste deel van de slokdarm)
- iii) Neus-keelholtekanker
- iv) Plaveiselcelcarcinoom van de baarmoederhals, vagina, of vulva
- v) Plaveiselcelcarcinoom van hoofd en hals, Voor proefpersonen in de metastatische cohort:
- vi) Progressieve metastatische of recidiverende ziekte, behandeld met niet meer dan 2 eerdere systemische behandelingen of behandelingsschema*s.
- vii) Ziekte meetbaar met CT- of MRI-scan volgens de RECIST 1.1 criteria.
- viii) Proefpersonen die actief chemotherapie of andere standaardtherapieën voor de behandeling van niet-receseerbare of metastatische ziekte (gevorderd stadium III of stadium IV) weigeren, zelfs nadat de onderzoeker hen heeft geïnformeerd over de behandelingsopties, kunnen worden opgenomen. De weigering van de proefpersoon moet naar behoren gedocumenteerd zijn. De onderzoeker zal elke individuele proefpersoon die chemotherapie weigert, bespreken met de medische monitor of de onderzoeksleider van de sponsor om de geschiktheid van de proefpersoon te bevestigen. Voor geschiktheid is de schriftelijke goedkeuring nodig van de medische monitor van de sponsor. , Zowel voor neoadjuvante als metastatische cohorten:
- ix) Oosterse Coöperatieve Oncologiegroep (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)-performancestatus van 0 of 1.
- x) Mannen en vrouwen van 18 jaar of ouder.

xi) Proefpersonen die bereid zijn om tumorweefsel af te staan (gearchiveerd of een vers biopt) voor analyse van PD-L1-expressie en andere correlatieve analyses van biomarkers.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitzonderingen binnen de doelziekte:

a) Proefpersonen met onbehandelde metastasen in het CZS. Proefpersonen met hersenmetastasen kunnen deelnemen indien ze werden behandeld en er na die behandeling minstens 4 weken lang en in de 28 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel geen bewijs is van ziekteprogressie, hetgeen blijkt uit beeldvorming met magnetische resonantie (MRI-scans). Ook mogen er geen corticosteroïden nodig zijn (> 10 mg/dag prednison equivalenten).

Medische voorgeschiedenis en gelijktijdige ziekten:

b) Proefpersonen met eerdere maligniteit die actief was in de 3 voorgaande jaren, behalve lokaal geneesbare kankers die schijnbaar genezen of volledig operatief verwijderd zijn, zoals basaalcel- of plaveiselcelhuidkanker, oppervlakkige blaaskanker, maagkanker, of in situ carcinoom van de prostaat, baarmoederhals of de borst.

c) Proefpersonen met een actieve, gekende of vermoedelijke auto-immuunziekte. Proefpersonen met vitiligo, type I diabetes mellitus, restverschijnselen van hypothyreoïdie door auto-immuunziekte waarvoor enkel hormoonsubstitutie nodig is, of aandoeningen waarvan niet wordt verwacht dat ze zonder externe trigger opnieuw zullen optreden, mogen in het onderzoek worden opgenomen.

d) Eerdere behandeling met experimentele anti-tumorstoffen; T-cel co-stimulatie of checkpoint signaleringsroutes, zoals anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137-, of anti CTLA-4-antilichaam, inclusief ipilimumab; of andere geneesmiddelen die zich specifiek op T-cellen richten, zijn ook verboden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 30-11-2015
Aantal proefpersonen: 16
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-07-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 29-09-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 13-11-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 01-03-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO

Datum:	12-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2019
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:	23-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	24-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	22-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2022
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	EUCTR2015-000230-29-NL
CCMO	NL53828.031.15

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 18-10-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900