

Een gerandomiseerd fase-3- open label onderzoek met nivolumab vs. Temozolomide, beide in combinatie met radiotherapie bij nieuw-ge diagnoseerde volwassen proefpersonen met niet gemethyleerd MGMT (tumor O-6-methylguanidine-DNA-methyltransferase) glioblastoom.

Gepubliceerd: 11-01-2016 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

In dit onderzoek wordt onderzocht of behandeling met nivolumab in combinatie met radiotherapie vergelijkbaar is met temozolomide in combinatie met radiotherapie bij patiënten met niet-gemethyleerd MGMT Glioblastoom. We meten dit door per...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47552

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA209-498

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Glioblastoom, graad IV astrocytoma hersentumor

Aandoening

Glioblastoma

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb
Overige ondersteuning: Pharmaceutical

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bestraling, Glioblastoma, Nivolumab, PET Tracer, Temozolomide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het vergelijken van de algemene overleving (AO) bij behandeling met nivolumab plus radiotherapie versus temozolomide plus radiotherapie bij proefpersonen met nieuw-gediagnosticeerd glioblastoom en niet-gemethyleerde MGMT-tumoren na chirurgische resectie.

Secundaire uitkomstmaten

-Het vergelijken van de door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving (PVO) bij behandeling met nivolumab plus radiotherapie versus temozolomide plus radiotherapie. De progressievrije overleving is de periode waarin de kanker niet verergert en de patiënt niet sterft.

-Het bepalen van het algemene overlevingspercentage na 24 maanden van behandeling met nivolumab plus radiotherapie versus temozolomide plus radiotherapie.

Het onderzoeken van een relatie tussen algemene overleving of progressievrije overleving en TMB, bij de RT + nivolumab arm in vergelijking met de RT + TMZ controle, bij nieuw gediagnosticeerd, niet-gemethyleerd MGMT GBM.

Er zijn ook een aantal onderzoeksdoelen:

- Beoordelen van de veiligheid van behandeling met nivolumab plus radiotherapie en van behandeling met temozolomide plus radiotherapie in beide groepen.
- Beoordelen van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven met behulp van de EQ-5D en de QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer General Cancer Module) en de hersenkankermodule (QLQ-BN20).
- Beoordelen van het neurologisch functioneren in de behandelgroepen nivolumab plus radiotherapie en temozolomide plus radiotherapie met behulp van de NANO-schaal (Neurologic Assessment in Neuro-Oncology).
- Beoordelen van het denkvermogen in de behandelgroepen nivolumab plus radiotherapie en temozolomide plus radiotherapie met behulp van het Cogstate-test.
- Beoordelen van de farmacodynamische activiteit van nivolumab in het perifere bloed en in tumorweefsel, gemeten aan de hand van flowcytometrie, immunohistochemie, analyse van oplosbare factoren en van genexpressie (microarraytechnologie, kwantitatieve RT-PCR).
- Onderzoeken van het verband tussen biomarkers in het perifere bloed- en tumorweefsel zoals PD-L1-expressie, met veiligheid en werkzaamheid voor

proefpersonen met nieuw gediagnosticeerd glioblastoom die met nivolumab worden behandeld.

- Karakteriseren van de farmacokinetiek (FK) van nivolumab en onderzoeken van de blootstellingsresponsrelaties.
- Karakteriseren van de immunogeniciteit van nivolumab binnen dit kader.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Glioblastoom is een bijzonder invasieve en agressieve hersentumor die ondanks de huidige behandelingen een hoge mortaliteit en morbiditeit kent. De bijwerkingen die gepaard gaan met de tweedelijns behandeling, zoals herhaalde hersenweefselresectie, radiotherapie en behandeling met andere chemotherapeutica, kunnen bij de patiënt in hoge mate toxisch zijn en kunnen langdurige complicaties met zich meebrengen.

Er is dringend behoefte aan nieuwe behandelinterventies waardoor het klinisch beloop en de kwaliteit van leven van de patiënten die aan GBM lijden kan worden verbeterd. Bij monotherapie met nivolumab werd bij verscheidene tumortypes klinische activiteit waargenomen, onder meer bij gevorderd melanoom, niet-kleincellig longcarcinoom en niercelcarcinoom. In klinische onderzoeken met nivolumab is bij meer dan 700 patiënten ook een beheersbaar veiligheidsprofiel aangetoond.

Gezien de recente verbeteringen in de totale overleving die bij gebruik van immunotherapeutica bij melanoom en prostaatcarcinoom werden bereikt, zijn onderzoekers van mening dat behandeling met immunotherapeutica (geneesmiddelen die het immuunsysteem van het lichaam gebruiken om kankercellen aan te vallen) mogelijk hoop biedt bij andere moeilijk te behandelen carcinomen zoals GBM.

De grond voor het kiezen voor patiënten met niet-gemethyleerd MGMT is dat ze representatief zijn voor dat deel van de GBM-populatie die de grootste medische behoeften heeft waar niet aan wordt voldaan. Patiënten met niet-gemethyleerde MGMT-tumoren reageren minder goed op temozolomide en hebben in vergelijking met gemethyleerde MGMT-tumoren een slechtere prognose.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek wordt onderzocht of behandeling met nivolumab in combinatie

met radiotherapie vergelijkbaar is met temozolomide in combinatie met radiotherapie bij patiënten met niet-gemethyleerd MGMT Glioblastoom. We meten dit door per patiëntengroep te vergelijken hoeveel patiënten na een bepaalde tijd nog in leven zijn nadat ze met de behandeling zijn gestart (dit wordt ook wel totale overleving (TO) genoemd).

Onderzoeksopzet

OPZET

Dit is een gerandomiseerd (een automatisch systeem bepaalt welke behandeling een patiënt ontvangt op basis van de geboortedatum, de toestemmingsdatum en het geslacht), fase-3 open label onderzoek bij volwassen (*18 jaar), mannelijke en vrouwelijke proefpersonen, met een nieuw-gediagnosticeerd histologisch bevestigd supratentoriaal glioblastoom (graad 4 maligne glioom volgens de Wereldgezondheidsorganisatie inclusief gliosarcoom).

Na chirurgische resectie worden de proefpersonen 1:1 gerandomiseerd voor het ontvangen van radiotherapie plus nivolumab of radiotherapie plus temozolomide. Stratificatie wordt gebaseerd op volledige of partiële resectie. De patiënten in beide groepen starten na herstel van de chirurgische procedure met de therapie.

Binnen 42 dagen voorafgaand aan de start van de radiotherapie ondergaan de proefpersonen een screeningsperiode om de geschiktheid voor deelname vast te stellen. Proefpersonen worden aan een van de twee behandelgroepen toegewezen.

GROEP BEHANDELD MET NIVOLUMAB EN BESTRALING

Het in dit onderzoek voorgestelde doseringsregime voor nivolumab is gebaseerd op veiligheids- en verdraagbaarheidsgegevens in relatie met het gebruik van deze medicatie bij andere tumortypes. Van het voorgestelde doseringsregime wordt verwacht dat het door proefpersonen met GBM kan worden verdragen.

WAT GEBEURT ER MET DE DEELNEMERS

Proefpersonen die zijn gerandomiseerd in de groep voor bestraling + nivolumab ontvangen gedurende 16 weken nivolumab-therapie. Nivolumab wordt toegediend met een dosis van 240 mg eens per twee weken. Patiënten die gedurende 16 weken nivolumab-therapie blijven ontvangen, gaan in week 17 over op toediening van 480 mg nivolumab eens per 4 weken, waarmee in week 17 wordt begonnen. Nivolumab wordt op behandeldag 1 gedurende 30 minuten als intraveneuze infusie toegediend.

Een behandeling wordt voortgezet totdat er gedocumenteerde ziekteprogressie optreedt, totdat de behandeling wordt gestaakt vanwege toxiciteit, wanneer de toestemming wordt ingetrokken of wanneer het onderzoek wordt beëindigd.

De proefpersonen ontvangen gedurende een periode van 6 weken radiotherapie. Er

wordt een totale dosis van 60 Gy toegediend, in dagelijkse doses van 2 Gy, gewoonlijk via een schema van 5 dagen op en 2 dagen af gedurende 6 weken, voor zover dit in te plannen is.

Na voltooiing van de radiotherapie gaan proefpersonen met nivolumab verder met een onderhoudsdosis van 240 mg nivolumab tot aan week 17 wanneer ze worden overgezet op 480 mg nivolumab.

Proefpersonen die zijn gerandomiseerd voor bestraling + temozolomide ontvangen dezelfde radiotherapie; in totaal wordt een dosis van 60 Gy toegediend, in dagelijkse doses van 2 Gy, gewoonlijk via een schema van 5 dagen op en 2 dagen af gedurende 6 weken, voor zover dit in te plannen is. De therapie wordt gecombineerd met temozolomidebehandeling. Patiënten ontvangen gedurende 6 weken dagelijks temozolomide (TMZ, Temodar®). Temozolomide wordt tijdens de gehele radiotherapieperiode continu gedoseerd op eenmaal daags 75 mg/m². Na afronding van de RT is er een pauze van 4 weken. Proefpersonen ontvangen daarna 6 cycli met eens per 28 dagen 5 dagen achter elkaar dagelijks temozolomide.

Bij 10-20% van de patiënten die met radiotherapie werden behandeld heeft zich pseudoprogressie geopenbaard. Pseudoprogressie is bekend uit de neuro-oncologie, en hiermee wordt de radiografische vergroting van tumorlaesies bedoeld die aan de hand van conventionele responscriteria zouden kunnen worden geïnterpreteerd als ziekteprogressie, maar bij histologisch onderzoek blijkt sprake te zijn van necrose en/of een ontstekingsreactie, niet van ziekteprogressie. Bij RT-gerelateerde ziekteprogressie is behandeling op basis van de RANO-richtlijnen toegestaan. Bij immuno-oncologische proefpersonen is aangetoond dat zich behandelingsgerelateerde veranderingen voordoen, en de proefpersonen kunnen de behandeling voortzetten als er veranderingen worden waargenomen, maar deze veranderingen moeten binnen 12 weken na de scan worden bevestigd.

Proefpersonen die baat blijven hebben bij gebruik van het door BMS verstrekte onderzoeksgeneesmiddel komen bij beëindiging van het onderzoek in aanmerking voor het blijven ontvangen van het onderzoeksgeneesmiddel. Het onderzoeksgeneesmiddel wordt geleverd via een verlengingsonderzoek waarvoor goedkeuring nodig is van de verantwoordelijke gezondheidsinstantie en ethische commissie of via een ander mechanisme, naar goeddunken van BMS.

In totaal worden 550 patiënten gerandomiseerd voor behandeling waarbij de maximale lengte van het onderzoek 35 maanden is.

STUDY PROCEDURES

Voordat een aan het onderzoek gerelateerde procedure wordt verricht, wordt aan de patiënt gevraagd een informatie- en toestemmingsformulier te ondertekenen.

De onderzoeksprocedures vinden plaats op de hieronder beschreven wijze (raadpleeg voor gebruiksgemak stroomdiagram 5.1 op pagina's 53-57 in het protocol).

SCREENINGSPERIODE (voltooing kan tot aan 42 dagen duren)

Tot de screeningstests/-procedures behoren:

- Beoordelen van de medische voorgeschiedenis.
- Beoordelen van de medicatie die de patiënt momenteel gebruikt en in het verleden heeft gebruikt, inclusief kruidensupplementen, zonder recept verkrijgbare geneesmiddelen en steroïde geneesmiddelen.
- Een lichamelijk onderzoek, inclusief het bepalen van de lengte, het gewicht en de vitale functies (temperatuur, bloeddruk, ademhaling en hartslag) en de neurologische toestand.
- Het zuurstofgehalte in het bloed, bepaald met een niet-invasieve puls-oxymeter met vingerclip.
- Controle prestatiestatus (Karnofsky-index): de patiënt wordt gevraagd naar de symptomen die hij/zij door de kanker ervaart.
- Bloedafname (ongeveer 4 theelepels/20 ml) ten behoeve van laboratoriumtests voor het bepalen van bloedchemie waaronder nier- en leverfunctie, telling rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes, bepalen schildklierfunctie en controle op hepatitis-B- of -C-infectie. Voor deelname aan het onderzoek mag een patiënt geen hiv, hepatitis B of hepatitis C hebben.
- Een urinetest (met een dipstick) voor het controleren op eventuele afwijkingen.
- Tumorweefselmonster: als een patiënt in het verleden een kankeroperatie heeft ondergaan, dan vraagt de onderzoeksarts de originele monsters op bij de medische instelling waar dit heeft plaatsgevonden. Aan de patiënt wordt gevraagd toestemming te geven voor het naar een ander laboratorium sturen van dit monster voor een test in het kader van dit onderzoek.
- Binnen 24-48 uur na uw operatie een MRI (magnetic resonance imaging) van de hersenen met contrastversterking.
- Binnen 24 uur voordat de eerste dosis van het onderzoeksmiddel wordt gegeven moet bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd een zwangerschapstest in urine of bloed worden verricht. Om aan het onderzoek te kunnen deelnemen moet de uitslag van de zwangerschapstest negatief zijn. Aan patiënten wordt gevraagd om met behulp van een laptop een reeks tests op het gebied van mentale reactie en activiteit uit te voeren. De tests worden in de kliniek voltooid.

BEZOEK BIJ DE UITGANGSSITUATIE (*Baseline bezoek*)

Als de patiënt op basis van de onderzoeken en procedures die bij het screeningsbezoek hebben plaatsgevonden voor deelname aan het onderzoek in aanmerking komt, wordt vervolgens een baseline bezoek gepland. Dit bezoek kan tot aan maximaal 3 dagen voorafgaand aan de eerste dag van de onderzoeksbehandeling plaatsvinden of op de dag waarop de patiënt de onderzoeksbehandeling ontvangt.

Bij dit baseline bezoek vinden de volgende tests en procedures plaats:

- * Een beoordeling van eventuele veranderingen in de gezondheid van de patiënt en het geneesmiddelgebruik sinds het laatste bezoek.
- * Bepalen van het gewicht en van de vitale functies (inclusief de prestatiestatus).
- * Bij alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd afname van een bloedmonster voor

een zwangerschapstest. Binnen 24 uur voordat de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel wordt gegeven moet een zwangerschapstest worden verricht. Voor deelname aan het onderzoek moet de uitslag van de zwangerschapstest bij de patiënt negatief zijn.

TREATMENT PERIOD

De patiënten worden 1:1 gerandomiseerd voor het ontvangen van nivolumab en radiotherapie of temozolomide en radiotherapie.

Chemotherapie wordt gewoonlijk toegediend als kuur met verscheidene behandelcycli.

Zoals eerder al werd beschreven, ontvangen patiënten in de nivolumab-groep via een intraveneuze infusie nivolumab van 30 minuten op dag 1 en daarna eens per 2 weken gedurende 16 weken. Tijdens de resterende behandelperiode krijgen de patiënten elke 4 weken nivolumab toegediend. Vanaf het begin van de behandeling krijgen de patiënten ook gedurende 6-7 weken 5 dagen per week radiotherapie. Bij elk bezoek vindt er een kort lichamelijk onderzoek van de patiënt plaats, wordt er bloedonderzoek verricht en worden de bijwerkingen beoordeeld die de patiënt mogelijk heeft.

Patiënten in de temozolomide-groep komen eens per 2 weken voor een bezoek naar de kliniek. Gedurende 6-7 weken wordt dagelijks temozolomide gegeven. Daarna volgt een pauze van 4 weken waarin geen temozolomide wordt ingenomen. Patiënten nemen capsules in op dag 1 tot en met dag 5 van een 28 dagen durende cyclus met een maximum van 6 cycli en de patiënt blijft eens per 2 weken voor een bezoek naar de kliniek komen. Bij elk bezoek vindt er een kort lichamelijk onderzoek van de patiënt plaats, wordt er bloedonderzoek verricht en worden de bijwerkingen beoordeeld die de patiënt mogelijk heeft. Vanaf het begin van de behandeling krijgen de patiënten ook gedurende 6-7 weken 5 dagen per week radiotherapie. Op dag 21 of in week 3 van de cyclus wordt ook bloedonderzoek gedaan.

Tijdens de behandelperiode worden er aan de patiënten vragen gesteld over hun gezondheid, met onder meer, maar niet beperkt tot, de volgende vragen:

- Welke invloed hun kanker heeft op hun dagelijkse activiteiten.
- Welke medicatie ze innamen of momenteel innemen, inclusief kruidensupplementen en zonder recept verkrijgbare geneesmiddelen.
- Welke bijwerkingen ze hebben ervaren.
- Aan de patiënt wordt gevraagd de ontwikkeling van nieuwe of verergerde medische problemen (sinds het laatste bezoek) aan de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel te melden.

Bij 1 of meer van de onderzoeksbezoeken worden de volgende procedures verricht en/of monsters afgenomen:

- Een kort lichamelijk onderzoek, inclusief lichaamsgewicht en onderzoek van de prestatiestatus.
- De bepalingen van de vitale functies (bloeddruk, hartslagfrequentie,

ademhalingsfrequentie en zuurstofgehalte in het bloed, bepaald met een niet-invasieve puls-oxymeter met vingerclip) worden beoordeeld. Als een patiënt die aan nivolumab is toegewezen tijdens de infusie een bijwerking ontwikkelt, dan wordt het meten van de vitale functies gecontinueerd totdat de onderzoeksarts bepaalt dat dit niet langer noodzakelijk is.

- Een zwangerschapstest in urine of bloed bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd (voor het ontvangen van het onderzoeksgeneesmiddel moet de uitslag negatief zijn). Tijdens de behandeling wordt eens per 4 weken een zwangerschapstest (urine of bloed) verricht.
- Er worden bloedmonsters afgenomen voor het bepalen van 1 of meer van de volgende waarden:
 - * Bloedchemie, waaronder nier- en leverfunctie, telling rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes, bepalen schildklierfunctie (ongeveer 2,5 theelepel of 13 ml).
 - * Biomarkertests (ongeveer 8 tot 12 theelepels / 40 tot 59 ml). Deze kunnen op de volgende tijdstippen worden afgenomen: dag 1 van week 1, week 3, week 7 en week 13. Als uw ziekte verergert, wordt er mogelijk nog een bloedmonster afgenomen.
 - * Bij proefpersonen die nivolumab ontvangen, worden voorafgaand aan sommige infusies ook extra bloedmonsters afgenomen om de immuunrespons op nivolumab te beoordelen en om de nivolumab-waarde in het bloed te bepalen. Op de volgende tijdstippen wordt bij de patiënt 1,5 theelepel / 8 ml tot 3 theelepels / 16 ml bloed afgenomen: voorafgaand aan de dosis op dag 1 van week 1, week 5, week 13, week 17 (en aan het eind van de infusie), week 21 en week 33. Daarna eens per 16 weken voorafgaand aan de dosering tot aan staken van de behandeling of intrekken van de toestemming en het eerste vervolgbezoek.

Voor de doelstellingen van dit onderzoek mag bij een patiënt op één dag niet meer dan 1/3e kopje / 88 ml bloed worden afgenomen.

- 4 weken na voltooiing van de gelijktijdige radiotherapie wordt er een MRI van de hersenen met contrastversterking gemaakt en daarna eens per 8 weken ($\pm$ 1 week), totdat de ziekte verergert of totdat met het onderzoeksmiddel wordt gestopt (afhankelijk van wat het laatste plaatsvindt).
- Omstreeks hetzelfde bezoek waarbij de MRI plaatsvindt, verricht de onderzoeksarts met behulp van de NANO-schaal (neurologic assessment in neuro-oncology) een neurologisch onderzoek.
- De onderzoeksarts documenteert welke radiotherapie de patiënt heeft ondergaan.

Op basis van de beoordeling van hun ziekte of bij bijwerkingen die er de oorzaak van zijn dat de patiënt de onderzoeksbehandeling niet langer kan verdragen, wordt besloten of de onderzoeksbehandeling wordt gestaakt.

Radiotherapie

Alle patiënten die aan dit onderzoek deelnemen, worden met radiotherapie in combinatie met nivolumab of temozolomide behandeld. Radiotherapie wordt dagelijks gegeven (gewoonlijk van maandag tot en met vrijdag) gedurende totaal

30 behandelingen en duurt maximaal 7 weken als er doses zijn overgeslagen. De behandeling moet gedurende het gehele onderzoek in hetzelfde behandelcentrum plaatsvinden.

Gezondheidsgerelateerde vragenlijsten:

Van patiënten wordt verwacht dat ze een reeks vragen beantwoorden waarmee hun tekenen en symptomen kunnen worden beoordeeld en waaruit blijkt hoe de ziekte hun dagelijkse activiteiten beïnvloedt. Het gaat hierbij om de vragenlijsten EORTC QLQ-C30, BN20 en EQ-5D die voorafgaand aan de dosering op dag 1 week 1 moeten worden ingevuld en daarna bij elke MRI voorafgaand aan de bespreking van de tumorbeoordeling.

EINDE VAN DE BEHANDELING EN VERVOLG:

Nadat met de onderzoeksbehandeling is gestopt, wordt de patiënt gevraagd een maand na het stoppen van de behandeling naar de kliniek te komen, en daarna nogmaals ongeveer 2,5 maand na het eerste vervolgbezoek.

Aan de patiënten worden dezelfde vragen gesteld met betrekking tot de medische toestand, de bijwerkingen, medicatie, enz. Het is ook mogelijk dat bij een of meerdere bezoeken nogmaals dezelfde procedures worden verricht/monsters worden afgenomen als tijdens de onderzoeksbehandeling.

Bij patiënten die nivolumab ontvangen, wordt meer bloed afgenomen zodat ook de immuunrespons en de nivolumab-waarde in bloed kunnen worden bepaald (er wordt ongeveer 1,5 eetlepel = 8 ml afgenomen).

Extra vervolgbezoek/overlevingsbezoek (na vervolgbezoek 2)

De resterende vervolgbezoeken kunnen telefonisch of in de kliniek van de arts plaatsvinden. Deze bezoeken vinden ongeveer eens per 3 maanden plaats en mogelijk vaker. Aan de patiënt worden dezelfde vragen gesteld met betrekking tot hun medische toestand als hiervoor al werd beschreven. Tijdens deze periode blijft de onderzoeksarts de gezondheidstoestand van de patiënt controleren. Het kan noodzakelijk zijn dat er nog een MRI-scan wordt gemaakt.

Tijdens de extra vervolgbezoeken wordt gevraagd of de patiënt de gezondheidsgerelateerde vragenlijsten (EORTC QLQ-C30, BN20, en EQ-5D) wil invullen, dat kan telefonisch of via een bezoek aan de kliniek.

TIJDSHEMA VOOR ONDERZOEK EN RAPPORTAGE IN GROTE LIJNEN:

Naar verwachting vindt begin januari 2016 wereldwijd het eerste bezoek van de eerste patiënt plaats. Het einde van de wervingsperiode is gepland in oktober 2016, maar zal sluiten als het wervingsdoel is gehaald.

De veiligheid van de proefpersonen wordt doorlopend bewaakt via een Toezichtscommissie Informatie & Veiligheid (DSMB). De DSMB komt minimaal eens per 6 maanden bijeen en vaker als dat ad hoc nodig is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tot de medische interventies behoren behandeling met nivolumab en temozolomide. Al deze verbindingen worden door de sponsor geleverd. Als gevolg van aanzienlijke problemen met de levering van temozolomide (TMZ), zal de site worden toegestaan >>om te kopen en te gebruiken TMZ (140 mg, 100 mg en 20 mg capsules) van de lokale markten tot dit tekort probleem is opgelost. Het zou worden vergoed door BMS. Nivolumab wordt eens per 2 en 4 weken intraveneus toegediend, voortzetting daarvan is afhankelijk van de respons van de proefpersoon op het geneesmiddel. Temozolomide wordt gedurende 6 weken dagelijks ingenomen en op de dagen 1 tot en met 5 van een cyclus van 28 dagen met een maximum van 6 cycli.

Inschatting van belasting en risico

Als onderdeel van dit onderzoek wordt van patiënten verwacht dat ze bij meerdere klinische bezoeken aanwezig zijn waarbij een lichamelijk onderzoek plaatsvindt, de vitale functies worden bepaald, inclusief zuurstofsaturatiewaarden, bloedonderzoek voor veiligheidsbeoordeling, zwangerschapstest (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) en het bewaken van de bijwerkingen. Bovendien ondergaan patiënten tot aan ziekteprogressie of tot aan staking van de behandeling, afhankelijk van wat later plaatsvindt, eens per 8 weken een MRI voor een radiografische beoordeling van hun tumor(en). Bij bepaalde bezoeken worden voor onderzoeksdoeleinden (PK en immunogeniciteit) bloedmonsters afgenomen, waaronder monsters voor biomarkers. De frequentie van de bezoeken en het aantal procedures dat tijdens dit onderzoek wordt verricht wordt gewoonlijk als meer dan de standaard zorg beschouwd. Deze procedures worden verricht door ervaren medische beroepsuitoefenaars en alles wordt eraan gedaan om de kans op risico en ongemak voor de patiënt te minimaliseren. De behandeling van kanker heeft vaak bijwerkingen, waarvan enkele levensbedreigend kunnen zijn. Vanwege de kans op klinisch betekenisvolle aan nivolumab gerelateerde bijwerkingen die snelle ontdekking en een prompte interventie vereisen, zijn er behandelalgoritmen ontworpen die de onderzoekers helpen bij het beoordelen en behandelen van de volgende groepen bijwerkingen: gastro-intestinaal, renaal, pulmonaal, hepatisch, endocrinopathisch, huid en neurologisch.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan Uxbridge Business Park
London Sanderson Road
GB

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan Uxbridge Business Park
London Sanderson Road
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)

Proefpersonen moeten:

Een ondertekend informatie en toestemmingsformulier verstrekken voordat wordt gestart met het uitvoeren van een aan het protocol gerelateerde procedure die geen onderdeel uitmaakt van de normale zorg aan de proefpersoon.

Bereid en in staat zijn om bij de geplande bezoeken aanwezig te zijn, om het behandelingschema na te leven, en mee te werken aan de laboratoriumtests en de andere vereisten van het onderzoek, inclusief een ziektebeoordeling via MRI.

DOELGROEP

- Mannen en vrouwen van ≥ 18 jaar
- Nieuw gediagnosticeerd, histologisch bevestigd supratentoriaal glioblastoom (graad 4 maligne glioom volgens de Wereldgezondheidsorganisatie inclusief gliosarcoom)
- Geen andere behandeling voor GBM dan chirurgie
- Postoperatieve basislijn MRI moet worden verkregen voorafgaand aan randomisatie. Het wordt sterk aanbevolen dat deze scan worden verkregen <72 uur

- of > 14 dagen na de ingreep om artefact te minimaliseren
- Substantieel herstel van de chirurgische resectie
 - Na de operatie geen belangrijke aanhoudende veiligheidsproblemen
 - Dagelijks ≤ 20 mg prednison of dagelijks ≤ 3 mg dexamethason (of equivalent)
 - Centraal bevestigd niet-gemethyleerd MGMT GBM
 - Karnofsky-index van ≥ 70
 - Geschikt voor radiotherapie op basis van de NCCN-richtlijnen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen:

- mogen niet eerder voor GBM zijn behandeld (anders dan met een chirurgische resectie)
- mogen geen recidiverend GBM hebben
- mogen bij de operatie niet slechts een biopsie van de GBM hebben ondergaan, gedefinieerd als een resectie van $< 20\%$
- mogen geen doorlopende behandeling met suprafysiologische steroïd nodig hebben, gedefinieerd als dagelijks > 20 mg prednison of dagelijks > 3 mg dexamethason (of equivalent), vanwege het effect op intracraniale zwelling
- mogen bij de MRI-scan bij de uitgangssituatie geen bloeding graad > 1 van het CZS hebben, tenzij daarna is gedocumenteerd dat deze is verdwenen
- mogen niet bekend zijn met metastatische extracraniale of leptomeningeale ziekte
- mogen niet zijn gediagnosticeerd met secundair glioblastoom (d.w.z. progressie van voorheen laaggradig of anaplastisch astrocytoma)
- met voorafgaande overgevoeligheid voor dacarbazine (DTIC), EXTRA VOOR PET SCANNING:

Aanvullende exclusie criteria voor PET scanning. Proefpersonen met de volgende criteria zullen niet een PD-L1 PET scan ondergaan

- Proefpersonen met problemen die verhinderen dat ze stilstaan **voor PET-beeldvormingsprocedure
- Proefpersonen die binnen 7 dagen voorafgaand aan deelname aan de studie een radiofarmaceutische therapie hebben ondergaan
- Proefpersonen die niet voldoende veneuze toegang hebben tot PET-injectiespuit.
- Proefpersonen met klinische FDG-PET scans uitgevoerd binnen 24 uur voor en na injectie van een radiotracer ([^{18}F]BMS-986192 or [^{89}Zr]BMS-986289).
- Proefpersonen met geschiedenis van voorafgaande stralingsblootstelling voor onderzoeksdoeleinden (bijv. Röntgenfoto, computed tomography scans, of PET onderzoeksstudies (ies)) in het afgelopen jaar zoals dat deelname aan deze studie zou hen over de limiet voor jaarlijkse stralingsblootstelling plaatsen. Deze richtlijn is een effectieve dosis die gelijk is aan 15 rem per jaar ontvangen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-07-2016
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	[18F]-BMS-986192
Generieke naam:	[18F]-BMS-986192
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	[89Zr]-BMS-986289
Generieke naam:	[89Zr]-BMS-986289
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nivolumab
Generieke naam:	BMS-936558
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Temozolomide SUN
Generieke naam:	Temozolomide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-01-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-05-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-07-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-08-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-01-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-01-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-02-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	13-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

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	EUCTR2015-003739-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02617589
CCMO	NL55391.031.15

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 14-03-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900