

Neoadjuvante combinatietherapie met nivolumab bij operabel niet-kleincellig longcarcinoom: Definiëren van optimale combinaties en determinanten van immunologische respons

Gepubliceerd: 06-05-2021 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513074-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: Het primaire doel van deze studie is het bepalen van de haalbaarheid van vier weken preoperatieve...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52539

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NEOpredict-Lung

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtwegneoplasmata
- Luchtwegen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

longkanker, Niet kleincellig long kanker

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: University Hospital Essen

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb, Study CA224-063 is funded by the IMPs manufacturer Bristol-Myers Squibb who provides IMPs for free and financial support for study specific procedures (site: administration; documentation; costs pharmacy...); fee EC and CA; Monitoring...

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Neoadjuvant, Nivolumab-relatlimab combinatiebehandeling, Resecteerbaar niet-kleincellige longkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire variabele:

De primaire variabele is het aantal patiënten dat binnen 43 dagen na het begin van de onderzoekstherapie een curatief beoogde operatie van niet-kleincellige longkanker ondergaat.

Raadpleeg protocol sectie 5.2 voor meer informatie

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire variabelen:

- Objectieve radiologische responsgraad per (RECIST 1.1)
- Pathologische responsgraad (volledige pathologische respons gedefinieerd als de afwezigheid van levensvatbare tumorcellen op routinematige hematoxyline en eosinekleuring van geresecteerde tumoren en lymfeklieren; graad van belangrijke pathologische responsen gedefinieerd als 10% of minder levensvatbare tumorcellen op

routinematige hematoxyline en eosinekleuring van geresecteerde tumoren)

- R0 resectiegraad
- Ziektevrij overlevingspercentage na 12 maanden volgens RECIST 1.1
- Algemeen overlevingspercentage na 12 maanden
- Veiligheid en verdraagbaarheid van de preoperatieve immunotherapie
- Morbiditeit en mortaliteit binnen 90 dagen na de curatieve operatie

Verkennde variabelen:

- Translationele parameters worden beoordeeld in tumor- en lymfekliermonsters, bloedcellen, plasma, serum en bij uitademing

Raadpleeg protocol sectie 5.2 voor meer informatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker ontstaat uit kwaadaardig veranderde cellen die zich agressief vermenigvuldigen, naburig weefsel binnendringen en daar tumoren kunnen vormen. Daarnaast kunnen tumorcellen ook lymfeklieren binnendringen en zich vervolgens via de bloedstroom (metastasen) naar verder gelegen organen verspreiden. In het beginstadium, wanneer de tumor nog duidelijk gescheiden is van gezond orgaanweefsel en als de gezondheidstoestand van de patiënt dit toelaat, kan de ziekte genezen worden door de tumor chirurgisch te verwijderen. Een operatie kan echter ook vaak worden uitgevoerd als de tumor al plaatselijk vergevorderd is. In deze gevallen wordt vaak een voorafgaande behandeling (de zogenaamde neoadjuvanttherapie) toegepast vóór de operatie. Als de tumor op deze voorbehandeling reageert, maakt dit niet alleen de operatie mogelijk, maar vaak ook een volledige verwijdering van de tumor en eventueel een zachtere operatiemethode, en vermindert het de postoperatieve complicaties. Bovendien voorkomt een succesvolle voorbehandeling dat er recidieven (terugval) optreden. We weten inmiddels veel over ons immuunsysteem en zijn signaalwegen en over hoe kankercellen hun natuurlijke afweer wegnemen, ook al zouden ze eigenlijk als

"vreemd" moeten worden herkend. In het hier gepresenteerde onderzoek wordt gebruik gemaakt van immunotherapie; het onderzoeksmiddel Nivolumab/Opdivo en Relatlimab zijn, om precies te zijn, niet direct gericht tegen de kankercel, maar grijpen in als antilichamen op belangrijke controlepunten van het immuunsysteem. Antilichamen zijn eiwitten, zoals die ons immuunsysteem zelf produceert.

Het effect van Nivolumab/Opdivo is gebaseerd op het feit dat het zich bindt aan een molecuul dat PD-1 heet en het op die manier blokkeert. PD-1 wordt gevonden op verschillende cellen in het immuunsysteem en controleert delen ervan door ze af te sluiten. Deze natuurlijke "remmen" beschermen tegen bijvoorbeeld immuunreacties op de lichaamseigen cellen (zogenaamde auto-immuunreacties), maar ze zijn ook nuttig voor tumorcellen. De immuunrespons wordt weer in gang gezet door de Nivolumab / Opdivo-gemedieerde blokkade van PD-1.

Nivolumab/Opdivo is al getest en goedgekeurd in Nederland en vele andere landen voor de behandeling van verschillende kankers, waaronder geavanceerde NSCLC, maar niet voor de neoadjuvante behandeling van NSCLC.

Het effect van Relatlimab is gebaseerd op het feit dat het zich bindt aan een molecule dat LAG-3 heet en dat zich op specifieke cellen bevindt en op die manier potentieel de natuurlijke immuunrespons stimuleert, wat kan leiden tot de dood van tumorcellen. Relatlimab wordt momenteel klinisch getest, met andere woorden, het is nog niet goedgekeurd door de autoriteiten voor behandeling.

Inmiddels hebben in 26 juni 2019 1.348 deelnemers aan het onderzoek Relatlimab ontvangen, soms in combinatie met Nivolumab/Opdivo, wat naar verwachting een positief versterkend effect zal hebben op de immuuntherapie.

Het primaire doel van het onderzoek die hier wordt gepresenteerd is om erachter te komen of patiënten met een vroeg of lokaal gevorderde NSCLC baat hebben bij een 4 weken durende behandeling met Nivolumab/Opdivo, alleen of in combinatie met Relatlimab voor de geplande operatie. In overeenstemming met de standaardbehandeling in dit stadium moeten alle patiënten uiterlijk 6 weken na het begin van de immunotherapie een potentieel curatieve ingreep ondergaan.

Raadpleeg Protocol Sectie 2 voor meer informatie

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513074-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

Het primaire doel van deze studie is het bepalen van de haalbaarheid van vier weken preoperatieve immunotherapie met Arm A nivolumab (240 mg 2-wekelijks), en Arm B nivolumab (240 mg 2-wekelijks) plus relatlimab (80 mg 2-wekelijks), én Arm C nivolumab (240 mg 2-wekelijks) plus relatlimab (240 mg 2-wekelijks) bij patiënten met een vroeg stadium of lokaal gevorderde niet-kleincellige longkanker die in aanmerking komen voor curatieve resectie.

Op basis van de resultaten van een piloostudie wordt verwacht dat ten minste 26

van de 30 patiënten die in elke onderzoeksarm worden behandeld, binnen 6 weken na aanvang van de onderzoeksbehandeling een curatieve ingreep zullen ondergaan. Een onderzoeksarm zal onhaalbaar worden verklaard als 5 of meer patiënten een vertraging van curatief beoogde chirurgie ondervinden na dag 43 (waarbij de onderzoeksbehandeling werd toegediend op dag 1), hetzij als gevolg van toxiciteit of ziekteprogressie.

Secundaire doelstellingen:

- Schatting van de pathologische tumorrespons (percentage van volledige pathologische reacties gedefinieerd als de afwezigheid van levensvatbare tumorcellen op routinematige hematoxyline en eosinekleuring van geresecteerde tumoren en lymfeklieren; percentage van de belangrijkste pathologische reacties gedefinieerd als 10% of minder levensvatbare tumorcellen op routinematige hematoxyline en eosinekleuring van geresecteerde tumoren)
- Schatting van de curatieve (R0) resectiegraad
- Beoordeling van de radiologische respons op de computertomografie volgens respons evaluatiecriterium in vaste tumoren (RECIST) versie 1.1
- Beoordeling van het ziektevrije overlevingspercentage na 12 maanden volgens respons evaluatiecriterium in vaste tumoren (RECIST) versie 1.1
- Beoordeling van de overlevingsgraad op na 12 maanden
- Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van preoperatieve immunotherapie
- Schatting van morbiditeit en mortaliteit binnen 90 dagen na operatie
- Verkennende translationele analyses voor onderzoek naar de immunomodulerende en antikankeractiviteit van de preoperatieve behandeling met nivolumab en de nivolumab/relatlimab combinatietherapie

Onderzoeksopzet

Dit is een internationaal, multicenter, open-label, gerandomiseerd, drie-armig, modulair fase II-onderzoek. Patiënten met histologisch bevestigde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) van klinische stadia IB, II en geselecteerde stadium III A (T3 N1, T4 met satellietknobbeltje in dezelfde long N0 / N1, geselecteerde T1a-T2b N2-gevallen die geschikt werden geacht voor primaire chirurgische benadering door de multidisciplinaire raad), die in aanmerking komen voor anatomische resectie, worden geïnccludeerd.

De studie omvat in totaal 3 deelnemende sites in Duitsland, Nederland en België. . Patiënten worden gerandomiseerd tussen Arm A of Arm B om in totaal 60 evalueerbare proefpersonen op te nemen. Arm C wordt vervolgens geopend om de inschrijving van Armen A en B te voltooien. Opeenvolgende patiënten zullen worden opgenomen in Arm C met maximaal 30 evalueerbare patiënten.

Patiënten in alle armen krijgen 2 preoperatieve behandelcycli met een

cyclusduur van 14 dagen. De studiebehandeling bestaat uit nivolumab q2w in arm A en nivolumab q2w plus relatlimab q2w in arm B en C.

Na de neoadjuvante studiebehandeling zullen alle patiënten doorgaan met de chirurgie (standaardbehandeling), gevolgd door adjuvante therapie (standaardbehandeling) indien klinisch geïndiceerd. Chirurgie en adjuvante therapie maken geen deel uit van de NEOpredict-Lung-studiebehandeling. Patiënten zullen 6 vervolgbezoeken krijgen tot 12 maanden na de studiebehandeling. Na 12 maanden zal opvolging volgens standaardzorg in de studiecentra gebeuren, zoals aanbevolen door de toepasselijke richtlijnen. Voor elke patiënt zal de totale duur van het onderzoek ongeveer 14 maanden zijn, inclusief de opvolgperiode.

Voor het onderzoek als geheel zal het primaire resultaat voor elke behandelarm continu geëvalueerd worden. Klinische resultaten worden geëvalueerd wanneer de laatste patiënt de opvolgperiode heeft voltooid. Een vroegtijdige beëindiging van een studiearm zal plaatsvinden zodra vooraf gespecificeerde stopgrenzen zijn overschreden.

Raadpleeg protocol sectie 5 voor meer informatie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen die gerandomiseerd zijn in de nivolumab-arm (arm A), krijgen 2 cycli nivolumab 240 mg intraveneus toegediend gedurende 30 minuten (q2w). Proefpersonen die gerandomiseerd zijn in de nivolumab / relatlimab-arm (arm B) zullen 2 cycli nivolumab 240 mg intraveneus toegediend krijgen gedurende 30 minuten gevolgd door relatlimab 80 mg intraveneus toegediend gedurende 30 minuten (q2w). Nog eens 30 evalueerbare patiënten zullen worden ingeschreven in Arm C (nivolumab 240 mg plus relatlimab 240 mg q2w) zodra armen A én B volledig zijn enrolled. Na de neoadjuvante studiebehandeling zullen alle patiënten doorgaan met de chirurgie (standaardbehandeling), die zal gevolgd worden door adjuvante therapie (standaardbehandeling) indien klinisch geïndiceerd. Chirurgie en adjuvante therapie maken geen deel uit van interventies voor deze studie. Laboratoriumevaluaties maken ook deel uit van de standaardzorg; de informatie van deze laboratoriumevaluaties zal in de studie worden gebruikt. Tumorevaluaties die zijn gepland bij het geschiktheidsonderzoek (screening), vóór de operatie en elke 3 maanden na de operatie behoren ook tot de standaardzorg voor deze patiëntenpopulatie. Raadpleeg protocol sectie 7 en 8 voor meer informatie

Inschatting van belasting en risico

Immune Checkpoint Inhibitors (ICI's) zijn een nieuwe klasse van therapeutica met bewezen klinische activiteit in een breed scala van kankers. De klinische werkzaamheid van ICI-combinatietherapie met nivolumab en ipilimumab werd aangetoond in een subgroep van NSCLC-patiënten die gekenmerkt werd door een hoge tumormutatielast, en de ICI-combinatie vertoonde een hogere algemene

overleving in vergelijking met standaard op platina gebaseerde eerstelijnschemotherapie.

Over het algemeen was ICI-therapie veilig en had het een gunstig toxiciteitsprofiel bij patiënten met gelokaliseerde en gemetastaseerde NSCLC.

Tegenwoordig is ICI-therapie goed ingeburgerd in de thoracale oncologie. Artsen die NSCLC-patiënten behandelen, hebben ervaring met deze modaliteit. Ze zijn zich bewust van de toxiciteit en potentiële gevaren. Er is een patroon van immuungerelateerde AE's gedefinieerd bij alle met ICI's behandelde kankers, waarvoor algemeen aanvaarde managementalgoritmen zijn ontwikkeld. De meeste ernstige klachten waren te controleren met het gebruik van corticosteroïden of hormoonvervangende therapie (endocrinopathieën) zoals geïnstrueerd in deze managementalgoritmen. Dit scenario is van toepassing op alle armen van de NEOpredict-Lung-studie, omdat ze behandelingen onderzoeken die indirect werken door de immuunreacties nieuw leven in te blazen. Het is niet te verwachten dat de toevoeging van relatlimab aan nivolumab in armen B en C het spectrum van mogelijke behandelingsgerelateerde toxiciteiten aanzienlijk zal veranderen. Belangrijk is dat gegevens van een gerandomiseerde studie bij patiënten met maligne melanoom definitief bewijs leverde van verhoogde klinische werkzaamheid en aanvaardbare veiligheid van de combinatie van nivolumab/relatlimab in vergelijking met nivolumab monotherapie. De risico-evaluatie van NEOpredict-Lung is gebaseerd op de huidige klinische ervaring met relatlimab als monotherapie of gecombineerd met nivolumab uit lopende en vervolledigde onderzoeken. Belangrijk is dat het werkingsmechanisme van deze combinatie van antilichamen vergelijkbaar is.

Het onderzoek NEOpredict-Lung zal onderzoek (relatlimab) en op de markt gebrachte (nivolumab) geneesmiddelen beoordelen waarvan de effecten op de zwangerschap nog niet bekend of volledig gedefinieerd zijn. Anticonceptie is daarom vereist voor deelnemers die vruchtbaar zijn of man zijn, en voor vrouwelijke partners van mannelijke deelnemers die vruchtbaar zijn.

Tijdens het NEOpredict-Lung-onderzoek wordt het aantal patiënten dat niet binnen de vooraf vastgestelde tijd doorgaat met curatieve chirurgie continu gecontroleerd voor elke onderzoeksarm. Dit maakt het mogelijk om onhaalbare behandelingsarmen vroegtijdig te sluiten op basis van vooraf gespecificeerde criteria. Om een **voortdurende gunstige risico / batenanalyse te garanderen voor proefpersonen die deelnemen aan de NEOpredict-Lung studie, is een onafhankelijke Data Safety Monitoring Board (DSMB) opgericht om de veiligheid en klinische activiteit van de behandelingen tijdens de uitvoering van het onderzoek te bewaken. Een recente analyse op basis van gegevens van bijna 5.000 patiënten met NSCLC in een vroeg stadium toonde een mediane tijd van diagnose tot operatie aan van 38 dagen. Bij multi-variatie analyse hadden patiënten die later dan 38 dagen na de diagnose een operatie hadden ondergaan, numeriek lagere algemene overleving na 5 jaar. De drempelwaarde voor statistisch significante slechtere overleving werd echter niet vóór 90 dagen bereikt. De

toevoeging van de maximale screening (28 dagen) en preoperatieve behandelingsperioden (42 dagen) van de NEOpredict-Lung-studie bedraagt **70 dagen. Dit is nog steeds aanzienlijk korter dan de drempelwaarde van 90 dagen voor een vertraging in de operatie van NSCLC die gepaard ging met een slechtere overleving. Dit ondersteunt de tijdslijnen die zijn voorzien in dit onderzoek, dat de hoogste prioriteit geeft aan patiëntveiligheid.

Raadpleeg protocol sectie 2.3 voor meer informatie

Contactpersonen

Publiek

University Hospital Essen

Hufelandstrasse 55
Essen 45147
DE

Wetenschappelijk

University Hospital Essen

Hufelandstrasse 55
Essen 45147
DE

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)

- Patiënten met histologisch (kernbiopsie) of cytologisch (bijv. Door bronchoscopie geleide biopsie) bevestigde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) die in aanmerking komt voor anatomische resectie, met de volgende specificaties:
 - o Klinische stadia IB, II en geselecteerde fase III A (T3 N1, T4 met satellietknobbel in dezelfde long N0 / N1, geselecteerde T1a-T2b N2-gevallen die door het multidisciplinaire raad geschikt werden geacht voor primaire chirurgische benadering) volgens UICC 8e editie .
- Mannen en vrouwen, leeftijd ≥ 18 jaar, inclusief
 - o Vruchtbare vrouwen (WOCBP) moeten binnen 24 uur voor aanvang van de studiebehandeling een negatieve serum- of urinezwangerschapstest hebben (minimale gevoeligheid 25 IE / l of equivalente eenheden humaan choriongonadotrofine [hCG]).
 - o Vruchtbare vrouwen (WOCBP) moeten ermee instemmen instructies te volgen voor zeer effectieve anticonceptiemethode (n) voor de duur van de behandeling met studiemedicatie plus 5 maanden na de laatste dosis van de studiemedicatie.
- ECOG ≤ 1
- Exclusie van uitgebreide mediastinale lymfekliermetastasen (N2, N3 op meerdere niveaus) door PET / CT en / of staalafnames van mediastinale lymfeklier door EBUS-TBNA en / of staging mediastinoscopie.
- Exclusie van metastasen op afstand door standaardbeeldvormingsonderzoeken, waaronder maar niet beperkt tot PET / CT of PET / MRI, of CT of MRI van thorax, buik, bekken en botscan. Asymptomatische hersenmetastasen worden uitgesloten door MRI of door contrast versterkte CT, zoals aangegeven door de huidige richtlijnen.
- Meetbare doelwit tumor voorafgaand aan immunotherapie met behulp van standaard beeldvormingstechnieken.
- Voldoende longfunctie om curatieve longkankerchirurgie te ondergaan, ppFEV1 $> 30\%$, ppDLCO $> 30\%$, ppVO2max ≥ 10 ml / min / kg (als CPET verplicht was volgens lokale richtlijnen)
- Adequate parameters voor hematologische, lever- en nierfunctie:
 - o Leukocyten $\geq 2.000 / \text{mm}^3$, bloedplaatjes $\geq 100.000 / \text{mm}^3$, absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1.500 / \mu\text{L}$, hemoglobine ≥ 9 g / dL (5,58 mmol / L),
 - o Behandeling van bloedplaatjes (zoals maar niet beperkt tot clopidogrel) moet preoperatief worden stopgezet volgens lokale normen. Als deze therapie niet kan worden onderbroken vanwege ernstige cardiovasculaire comorbiditeit, komt de patiënt niet in aanmerking voor de studie
 - o Adequate coagulatiefunctie zoals gedefinieerd door International Normalised Ratio (INR) $\leq 1,5$ en een partiële tromboplastinetijd (PTT) ≤ 5 seconden boven de bovengrens van normaal (ULN) (tenzij anticoagulantetherapie wordt gegeven). Patiënten die warfarine / fenprocoumon of directe orale anticoagulantia krijgen, moeten volgens lokale normen worden overbrugd en moeten vóór de operatie een stabiel coagulatieprofiel hebben bereikt.
 - o Serumcreatinine $\leq 1,5$ x bovengrens van normaal

- o Bilirubine $\leq 1,5$ x bovengrens van normaal, AST en ALT $\leq 3,0$ x bovengrens van normaal, alkalische fosfatase ≤ 6 x bovengrens van normaal
- Voldoende cardiale linkerventrikel gedefinieerd als LVEF $\geq 50\%$ gedocumenteerd door echocardiografie of MUGA (echocardiografie-voorkeurstest) binnen 6 maanden voor de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel
- Patiënt die bereid is om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en om het studieprotocol en de geplande chirurgische procedures na te leven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Actieve of voorgeschiedenis van auto-immuunziekte of immuundeficiëntie, waaronder, maar niet beperkt tot, myasthenia gravis, myositis, auto-immuunhepatitis, systemische lupus erythematoses, reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekte, antifosfolipide-antilichaamsyndroom, Wegener-granulomatose, Sjögren-syndroom, Guillain -Barré-syndroom, multiple sclerose, vasculitis of glomerulonefritis.

Patiënten met de volgende aandoeningen zijn niet uitgesloten van deelname:

- o Patiënten met een voorgeschiedenis van auto-immuungerelateerde hypothyroïdie die schildkliervervangend hormoon gebruiken, komen in aanmerking voor de studie.
- o Patiënten met gecontroleerde diabetes type 1 mellitus die een insulineschema volgen, komen in aanmerking voor de studie.
- o Huidaandoeningen (zoals vitiligo, psoriasis of alopecia) die geen systemische immunosuppressieve behandeling vereisen, met name corticosteroïden mogen zich inschrijven.
- Personen met een aandoening die systemische behandeling met corticosteroïden (> 10 mg prednison-equivalent per dag) of andere immunosuppressieve medicatie vereisen binnen 14 dagen na toediening van onderzoeksmiddel. Ingeademde of lokale steroïden en bijniervervangende dosissen > 10 mg prednison-equivalenten per dag zijn toegestaan **bij afwezigheid van actieve auto-immuunziekte.
- Personen die orgaantransplantatie of allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan.
- ppFEV1 $< 30\%$, ppDLCO $< 30\%$, ppVO2max < 10 ml / min / kg (als CPET verplicht was volgens de lokale richtlijnen)
- Ongecontroleerde of significante hart- en vaatziekten, waaronder, maar niet beperkt tot, een van de volgende zaken:
 - o Myocardinfarct (MI) of beroerte / voorbijgaande ischemische aanval (TIA) binnen de 6 maanden voorafgaand aan toestemming
 - o Ongecontroleerde angina binnen 3 maanden voorafgaand aan toestemming
 - o Elke geschiedenis van klinisch significante aritmieën (zoals ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie of torsades de pointes)
 - o QTc-verlenging > 480 msec
 - o Voorgeschiedenis of klinische symptomen van pulmonale hypertensie (sPAP > 35 mmHg indien onderzoek klinisch geïndiceerd)
- Geschiedenis van andere klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen

(d.w.z. cardiomyopathie, congestief hartfalen met New York Heart Association [NYHA] functionele classificatie III-IV, pericarditis, significante pericardiale effusie, significante coronaire stentocclusie, diepe veneuze trombose, enz.)

- Cardiovasculaire ziekte-gerelateerde behoefte aan dagelijkse extra zuurstof
- Voorgeschiedenis van twee of meer hartinfarcten of twee of meer coronaire revascularisatieprocedures
- Personen met een voorgeschiedenis van myocarditis, ongeacht de etiologie
 - Troponine T (TnT) of I (TnI) > 2 × institutionele bovengrens van normaal (ULN). Personen met TnT- of TnI-niveaus tussen > 1 tot 2 × ULN zijn toegestaan ** als herhalingsniveaus binnen 24 uur binnen ULN zijn. Als de TnT- of TnI-spiegels binnen 24 uur > 1 tot 2 × ULN zijn, kan de proefpersoon een hartevaluatie ondergaan en in aanmerking komen voor behandeling, na een gesprek met de coördinerende onderzoeker of aangewezen persoon. Als herhalingsniveaus binnen 24 uur niet beschikbaar zijn, moet zo snel mogelijk een herhalingstest worden uitgevoerd. Als TnT- of TnI-herhalingsniveaus van meer dan 24 uur < 2 × ULN zijn, kan de proefpersoon een hartevaluatie ondergaan en in aanmerking komen voor behandeling, na een gesprek met de coördinerende onderzoeker of aangewezen persoon
 - Patiënten met actieve neurologische disease moeten worden uitgesloten.
 - Actieve maligniteit of een eerdere maligniteit in de afgelopen 3 jaar.
- Patiënten met de volgende aandoeningen zijn niet uitgesloten van deelname:
- o Patiënten met volledig gereseceerd basaalcelcarcinoom, cutaan plaveiselcelcarcinoom, cervicaal carcinoom in situ, borstcarcinoom in situ, niet-invasieve darmpoliepen en patiënten met geïsoleerde verhoging van prostaatspecifiek antigeen of prostaatkanker met een laag risico, beheerd met actief toezicht in de afwezigheid van radiografisch bewijs van uitgezaaide prostaatkanker.
 - Bekende voorgeschiedenis van positieve test voor humaan immunodeficiëntievirus (HIV-1 en HIV-2) of bekend verworven immunodeficiëntiesyndroom (AIDS). OPMERKING: Testen op HIV-1 en HIV-2 moeten worden uitgevoerd bij screening.
 - Elk positief testresultaat voor hepatitis B-virus of hepatitis C-virus dat wijst op de aanwezigheid van een virus, bijv. Hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg, antigeen uit Australië) of hepatitis C-antilichaam (anti-HCV) positief (behalve als HCV-RNA negatief is).
 - Elke andere ziekte, metabole disfunctie, lichamelijk onderzoek of klinische laboratoriumbevinding die het gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel contra-indiceert, die de interpretatie van de resultaten kan beïnvloeden, of die de patiënt een hoog risico op behandelcomplicaties kan geven
 - Ontvangst van levend verzwakt vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmedicatie.
 - Perifere polyneuropathie NCI CTCAE graad ≥ 2
 - Geschiedenis van maagperforatie of fistels in de afgelopen 6 maanden
 - Ernstige of niet-genezende wond-, maagzweer- of botbreuk binnen 28 dagen voorafgaand aan inschrijving.
 - De patiënt heeft binnen 28 dagen voorafgaand aan de inschrijving een grote

operatie ondergaan, behalve staging mediastinoscopie, diagnostische VATS of implantatie van een veneus poortstelsel.

- Alle andere gelijktijdige preoperatieve antineoplastische behandelingen waaronder bestraling
- Zwangere vrouwen
- Vrouwen die borstvoeding geven
- Onvoldoende cardiale linkerventrikelfunctie gedefinieerd als LVEF <50% door echocardiografie of MUGA binnen de 6 maanden voor de eerste toediening van de studiemedicatie
- Een bevestigde geschiedenis van encefalitis, meningitis of ongecontroleerde aanvallen in het jaar voorafgaand aan geïnformeerde toestemming.
- Personen met een voorgeschiedenis van ernstige of levensbedreigende toxiciteit (graad 3 of 4) die verband houden met eerdere immuuntherapie (bijv. Anti-CTLA-4- of anti-PD-1 / PD-L1-behandeling of een ander antilichaam of medicijn dat specifiek op T- celco-stimulatie of immuuncheckpoint pathways gericht is), behalve die waarvan het onwaarschijnlijk is dat ze opnieuw zullen optreden met standaard tegenmaatregelen (bijv. hormoonvervanging na endocrinopathie).
- Personen met een voorgeschiedenis van ernstige of levensbedreigende (graad 3 of 4) infusiegerelateerde reacties op eerdere immuuntherapie
- Voorafgaande behandeling met een middel gericht op LAG-3.

Andere

- Deelname aan een ander interventioneel klinisch onderzoek in de laatste 3 maanden voorafgaand aan opname of gelijktijdige deelname aan ander klinisch onderzoek
- Eerdere behandeling met nivolumab of relatlimab
- Eerdere immunotherapie voor longkanker
- Criteria die volgens de onderzoeker deelname om wetenschappelijke redenen, om redenen van naleving of om redenen van de veiligheid van de proefpersoon uitsluiten
- Eventuele contra-indicaties tegen nivolumab of relatlimab

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 11-03-2022
Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-05-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 13-01-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 25-11-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 14-12-2022
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
CTIS	CTIS2024-513074-22-00
EudraCT	EUCTR2019-002478-29-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04205552
CCMO	NL72532.031.21