

Een fase 3, gerandomiseerd, open-label onderzoek met NKTR-214 in combinatie nivolumab versus nivolumab alleen bij proefpersonen die niet eerder zijn behandeld voor niet operabel of gemetastaseerd melanoom

Gepubliceerd: 16-10-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstellingen:- Vergelijken van ORR (objectief responspercentage) aan de hand van RECIST 1.1 voor NKTR-214 in combinatie met nivolumab en van nivolumab als monotherapie bij deelnemers met een eerder onbehandeld inoperabel of uitgezaaid...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52577

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA045-001

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gemetastaseerd, Melanoom, Nivolumab, NKTR-214

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De werkzaamheidseindpunten van ORR, PFS en OS worden bepaald door een BICR

Secundaire uitkomstmaten

Overige werkzaamheidseindpunten worden bepaald door de BICR en de onderzoeker, en in correlatie met de biomarker-analyse.

De veiligheid en mate van tolerantie worden bepaald door een review van de incidentie van bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en geselecteerde bijwerkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de richtlijnen van het National Comprehensive Cancer Network (NCCN) is PD-1-blokkade de aanbevolen eerstelijns therapie voor de behandeling van inoperabele of uitgezaaide BRAF WT- en BRAF-gemuteerde melanomen. Hoewel een eerstelijnsbehandeling met check-pointremmers het klinisch resultaat voor melanoompatiënten significant verbeterde, treedt progressie op bij of wordt de behandeling gestaakt door een aanzienlijk deel van de patiënten vanwege door de behandeling veroorzaakte toxiciteiten. Deze gegevens laten de noodzaak zien van combinaties zoals NKTR-214 en nivolumab die een grotere klinische werkzaamheid kunnen opleveren zonder de toevoeging van aanzienlijke door de behandeling veroorzaakte toxiciteiten.

Het lopende PIVOT-02-onderzoek naar nivolumab en NKTR-214 bevat een uitbreidingscohort van patiënten met een niet eerder behandeld melanoom. In de meest recente analyse van het dosisescalatiedeel is het responspercentage in

dit cohort 69% (11 van de 16 deelnemers) met 1 volledige respons en 10 gedeeltelijke responsen, waarbij de respons van alle respondenten gehandhaafd werd. Nivolumab als monotherapie in het Checkmate 067-onderzoek, met een 3 jaar durende follow-up, liet een ORR zien van 44%, een driejarige PFS van 32% en een driejarige OS van 52%. De analyse van Checkmate 067 na 3 jaar bevestigde opnieuw dat de responsen op checkpoint-remmers zich blijven ontwikkelen met een langere follow-up, aangezien het aantal deelnemers met een volledige respons op nivolumab steeg van 28 naar 52 patiënten van de in totaal 316 (9% tot 16%) met een mediane responsduur die nog steeds niet is bereikt. Verwacht wordt dat er een vergelijkbare ontwikkeling in de responsen te zien zal zijn bij de combinatie van NKTR-214 en nivolumab, aangezien er in de context van een hoge dosis IL-2, melding is gemaakt van een ontwikkeling in de respons met de tijd. CA045-001 is een gerandomiseerd fase 3-onderzoek met NKTR-214 in combinatie met nivolumab vs. nivolumab als monotherapie bij deelnemers met een niet eerder behandeld inoperabel of uitgezaaid melanoom.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- Vergelijken van ORR (objectief responspercentage) aan de hand van RECIST 1.1 voor NKTR-214 in combinatie met nivolumab en van nivolumab als monotherapie bij deelnemers met een eerder onbehandeld inoperabel of uitgezaaid melanoom
- Vergelijken van de PFS (progressievrije overleving) aan de hand van RECIST 1.1 van NKTR-214 in combinatie met nivolumab en van nivolumab als monotherapie bij deelnemers met een eerder onbehandeld inoperabel of uitgezaaid melanoom

Secundaire doelstellingen:

- Evalueren van de werkzaamheid van NKTR-214 in combinatie met nivolumab en van nivolumab als monotherapie
- Evalueren van het verband tussen de tumorexpressie van PD-L1 op tumorcellen ($\geq 1\%$ of $< 1\%$ /onbepaald) en metingen van de werkzaamheid, waaronder PFS en ORR, door een geblindeerde onafhankelijke commissie voor radiologie (BICR) en OS.
- Beoordeling van de veiligheid van en tolerantie voor NKTR 214 in combinatie met nivolumab en van nivolumab als monotherapie.

Verkennde doelstellingen:

- Verkennen van de farmacokinetiek van NKTR-214 in combinatie met nivolumab en van nivolumab als monotherapie
- Verkennen van de immunogeniciteit van NKTR-214 in combinatie met nivolumab en van nivolumab als monotherapie
- Beoordelen van het effect van NKTR-214 in combinatie met nivolumab en van nivolumab als monotherapie op de kwaliteit van leven
- Beoordelen van het effect van NKTR-214 in combinatie met nivolumab en van nivolumab als monotherapie op biomarkers in tumor en bloed

Onderzoeksofzet

Dit onderzoek is een open-label, fase 3-onderzoek dat tot doel heeft om te bepalen wat de invloed op het responspercentage en de totale overleving is bij patiënten die worden behandeld met nivolumab in combinatie met NKTR-214, vergeleken met patiënten die worden behandeld met nivolumab als monotherapie. De patiënten hebben eerder geen systemische antikankertherapie als primaire behandeling gehad voor een gevorderd of uitgezaaid melanoom.

Wereldwijd worden ongeveer 764 patiënten behandeld.

De deelnemers krijgen om de 3 weken een i.v. infuus met nivolumab (360 mg) in combinatie met NKTR-214 (0,006 mg/kg) of alleen nivolumab tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van de toestemming, beëindiging van het onderzoek of de maximale behandelduur van 2 jaar is bereikt, wat zich als eerste voordoet. Na de behandeling beginnen alle patiënten aan de vervolgfase van het onderzoek. Na beëindiging van de behandeling krijgen de proefpersonen twee bezoeksafspraken in de daaropvolgende 100 dagen. De overige vervolgbezoeken kunnen telefonisch worden uitgevoerd en vinden elke 3 maanden plaats.

Deelnemers mogen de behandeling met NKTR-214 +/- nivolumab voortzetten na de aanvankelijk gedefinieerde progressie zolang ze aan de criteria van het protocol voldoen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen een open-label behandeling met nivolumab (elke 3 weken een vaste dosis van 360 mg) in combinatie met NKTR-214 (0,006 mg/kg elke 3 weken) of nivolumab als monotherapie (elke 3 weken een vaste dosis van 360 mg). Zowel nivolumab als NKTR-214 wordt door de sponsor verstrekt.

Inschatting van belasting en risico

In het kader van het onderzoek wordt van de patiënten verwacht dat ze meerdere bezoeken aan de kliniek afleggen, waar de volgende procedures worden verricht: lichamelijk onderzoek, meting van de vitale functies, bloedonderzoeken voor beoordeling van de veiligheid, zwangerschapstesten (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) en controle op bijwerkingen. Als er geen gearcheeerd tumorweefsel beschikbaar is of als het monster te lang geleden werd afgenomen (langer dan 3 maanden), dienen patiënten een biopsie te ondergaan om deel te kunnen nemen. Ook dienen patiënten om de 9 weken tot week 54 en daarna elke 12 weken een radiografisch onderzoek te ondergaan van hun tumoren (CT of MRI) totdat ziekteprogressie optreedt of de behandeling wordt gestaakt, afhankelijk van wat als laatste optreedt. Bij bepaalde bezoeken wordt voor onderzoeksdoeleinden (PK, immunogeniciteit en biomarkeronderzoeken) ook bloed afgenomen, evenals optionele ontlastingmonsters voor microbioomanalyse. De bezoekfrequentie en het aantal uitgevoerde procedures tijdens dit onderzoek worden gewoonlijk beschouwd als meer dan de standaardzorg. Deze procedures worden uitgevoerd door medisch opgeleide professionals en er wordt alles aan gedaan om de risico's of het ongemak voor de patiënt te beperken.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Urecht 3528 BD
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Urecht 3528 BD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- a) Deelnemers moeten een performance status conform de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) hebben van **1 (volwassenen 18 jaar of ouder) of/een Lansky-performancescore van $\geq 80\%$ (alleen voor minderjarigen van 12-17 jaar)
- b) Histologisch bevestigd melanoom, stadium III (inoperabel) of stadium IV volgens het stadiëringssysteem van de American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8e editie
- c) Niet eerder behandelde deelnemers (d.w.z. geen eerdere systemische antikankertherapie voor inoperabel of uitgezaaid melanoom), met uitzondering

van eerdere adjuvante behandeling voor melanoom met goedgekeurde middelen (bijv. BRAF-/MEK-remmers, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab of interferon). Deelnemers die binnen 6 maanden na voltooiing van de adjuvante behandeling een recidief hadden, komen niet in aanmerking.

d) Meetbare ziekte middels computertomografie (CT) of magnetische kernspinresonantie (MRI) volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1)

e) Coupes van in formaline gefixeerd, in paraffine ingebed (FFPE) weefselblok of ongekleurd tumorweefsel, die binnen 3 maanden voorafgaand aan inschrijving werden verkregen, moeten samen met het bijbehorende pathologierapport voor inclusie aan het centrale laboratorium worden gestuurd. FFPE-weefselblok en ongekleurde objectglaasjes die worden ingediend, moeten afkomstig zijn van biopsie die binnen 6 maanden voorafgaand aan inschrijving is verkregen. Ongekleurde objectglaasjes moeten binnen 3 maanden voorafgaand aan indiening in coupes worden gesneden.

i) Voor randomisatie moet een deelnemer zijn geclassificeerd als PD-L1 positief (* 1% kleuring van tumorcelmembraan) vs. PD-L1 negatief (< 1% kleuring van tumorcelmembraan)/PD-L1 onbepaald (scoren van tumorcelmembraan wordt gehinderd door hoge cytoplasmatische kleuring of melanine-inhoud).

Niet-evalueerbare deelnemers komen niet in aanmerking voor randomisatie.

f) Deelnemers moeten een bekende BRAF V600-mutatiestatus hebben of tijdens de screeningperiode instemmen met een BRAF V600-mutatietest volgens de normen van de lokale instelling met behulp van een goedgekeurde methode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

a) Actieve hersenuitzaaiingen of leptomeningeale uitzaaiingen. Deelnemers met hersenuitzaaiingen komen in aanmerking indien zij zijn behandeld en er geen aanwijzingen van progressie zijn op een MRI minimaal 8 weken na voltooiing van de behandeling en binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling.

b) Ook dient er sinds minimaal 2 weken voor de toediening van de onderzoeksbehandeling geen noodzaak voor immunosuppressieve therapie te zijn geweest met systemische corticosteroïden (> 10 mg/dag prednison-equivalenten). Stabiele dosering van anti epileptica is toegestaan.

c) Patiënten die totale-schedelbestraling hebben gehad komen niet in aanmerking.

d) Uveamelanoom is uitgesloten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	10-12-2020
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	29-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2018-001423-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03635983
CCMO	NL67164.091.18