

Een gerandomiseerd, open-label, fase 2 onderzoek met nivolumab in combinatie met ipilimumab of nivolumab alleen bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren met een hoge tumor mutatie-belasting (TMB-H)

Gepubliceerd: 22-10-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primaire doelstellingen: • Vergelijking van de door de BICR vastgestelde objectieve respons-rates (ORR) bij deelnemers met een hoge tumormutatiebelasting (TMB-H) gemeten in weefsel die behandeld worden met de combinatie van nivolumab en ipilimumab...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52919

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA209-848

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

Solide tumoren; gemetastaseerd

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hoge tumor mutatie-belasting, Ipilimumab, Nivolumab, Solide tumor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

BICR-beoordeling van de ORR met gebruikmaking van de RECIST 1.1, en de Response Assessment for Neuro-Oncology (RANO)-criteria bij primaire CNS-tumoren.

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

Tumoren met een hoge mutatielast hebben vaak ook een hoger aantal neo-antigenen waardoor ze in principe meer immunogeen zouden moeten zijn dan tumoren met een lagere mutatielast. Hypothetisch zou een hoge tumormutatiebelasting dan ook correleren met een betere werkzaamheid bij patiënten die behandeld worden met immuno-oncologische middelen. Deze hypothese wordt ondersteund door meerdere publicaties over verschillende immuno-oncologische behandelingen, tumortypes en behandellijnen. De eerste publicatie over tumormutatiebelasting als biomarker van klinische behandelresultaten was die van Snyder et al., waarin een hoge

tumormutatiebelasting (TMB-H) samen bleek te gaan met een hogere werkzaamheid bij patiënten met uitgezaaid melanoom die behandeld werden met anti-CTLA-4-therapie. Bij vervolgonderzoek door Rizvi et al. bleek de tumormutatiebelasting een biomarker voor de werkzaamheid van pembrolizumab als tweedelijnsbehandeling bij NSCLC-patiënten te zijn. De onderzoeken met pembrolizumab en atezolizumab bij NSCLC die daarna zijn uitgevoerd, leverden in het algemeen soortgelijke resultaten op.

In dit klinisch onderzoek met nivolumab in combinatie met ipilimumab en met nivolumab als monotherapie worden ook deelnemers ingesloten met refractaire, gemetastaseerde of inoperabele maligniteiten met een hoge tumormutatiebelasting (TMB-H) die eerder zijn behandeld met niet-immuno-oncologische therapieën. Algemeen zijn in dit onderzoek maligniteiten opgenomen waarvoor geen standaardzorg bestaat nadat de eerstelijnsbehandeling verbetering heeft opgeleverd ten opzichte van de beste ondersteunende zorg. Vanwege de lage prevalentie van TMB-H bij deze tumortypes is de haalbaarheid van traditionele grootschalige gerandomiseerde onderzoeken beperkt. Daardoor is er een grote on vervulde medische behoefte bij deze patiënten, terwijl zij niet minder te verwachten zouden kunnen hebben van de werking van immunotherapie. Het primaire doel van dit onderzoek is om de klinische werking van nivolumab in combinatie met ipilimumab aan te tonen bij verschillende tumortypes op basis van hun tumormutatiebelasting.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- Vergelijking van de door de BICR vastgestelde objectieve respons-rates (ORR) bij deelnemers met een hoge tumormutatiebelasting (TMB-H) gemeten in weefsel die behandeld worden met de combinatie van nivolumab en ipilimumab.
- Vergelijking van de door de BICR vastgestelde ORR bij deelnemers met een hoge tumormutatiebelasting (TMB-H) gemeten in bloed die behandeld worden met de combinatie van nivolumab en ipilimumab.

Secundaire doelstellingen:

- Schatting van de responsduur (DOR), progressievrije overleving (PFS), totale overleving (overall survival, OS) en de tijd tot respons (TTR) bij deelnemers uit de tTMB-H-groep die behandeld worden met de combinatie van nivolumab met ipilimumab of met nivolumab als monotherapie, volgens de BICR-beoordeling of de onderzoeker.
- Schatting van de responsduur (DOR), progressievrije overleving (PFS), totale overleving (overall survival, OS) en de tijd tot respons (TTR) bij deelnemers uit de bTMB-H-groep die behandeld worden met de combinatie van nivolumab met ipilimumab of met nivolumab als monotherapie, volgens de BICR-beoordeling of de onderzoeker.
- Bepaling van de clinical benefit rate (CBR) bij deelnemers uit de tTMB-H-groep die behandeld worden met de combinatie van nivolumab met ipilimumab of met nivolumab als monotherapie.

- Bepaling van de clinical benefit rate (CBR) bij deelnemers uit de tTMB-H-groep die behandeld worden met de combinatie van nivolumab met ipilimumab of met nivolumab als monotherapie.

Verkennde doelstellingen:

- De farmacokinetiek bepalen van de combinatie van ipilimumab met nivolumab en van nivolumab als monotherapie.
- De immunogeniciteit bepalen van de combinatie van ipilimumab met nivolumab.
- Het effect op de kwaliteit van leven bepalen van de combinatie van ipilimumab met nivolumab en van nivolumab als monotherapie.
- Het effect bepalen op tumor- en bloed-biomarkers.

Onderzoeksopzet

In het onderzoek worden deelnemers opgenomen met geselecteerde inoperabele of gemetastaseerde solide tumoren met een hoge tumormutatiebelasting (TMB-H) met ofwel een weefsel- (tTMB) of een bloed-TMB (bTMB) ≥ 10 mut/Mb. Vóór de randomisatie worden zowel de weefsel- als de bloed-TMB bepaald.

Deelnemers van wie nog geen tTMB-H-status beschikbaar is door een F1CDx-assay, of nog geen bTMB-meting beschikbaar is door Foundation Medicine, dienen toestemming te geven voor een pre-screening en bepaling van de TMB-status.

Toestemming voor de latere screeningsprocedures en voor de onderzoeksbehandeling dient te worden uitgesteld tot na de vaststelling van de TMB-H-status. Het screeningsproces kan worden voortgezet als de deelnemer TMB-H blijkt te zijn.

Deelnemers van wie reeds een meting bekend is van de tTMB-H door een F1CDx-assay of de bTMB-H door Foundation Medicine kunnen direct de volledige screeningsprocedure ondergaan. Vóór de randomisatie worden zowel de weefsel- als de bloed-TMB bepaald. Eerdere metingen van de tTMB of de bTMB via andere assays dan die hierboven beschreven, zijn niet toelaatbaar; dat geldt dus ook voor een eerdere meting van de tTMB verkregen via een Foundation One-assay.

Na bepaling van de TMB-H-status bestaat dit onderzoek uit drie fases: screening, behandeling en vervolg.

Wereldwijd worden ongeveer 210 patiënten behandeld.

De deelnemers krijgen ofwel om de twee weken nivolumab (240 mg) in combinatie met eens per zes weken ipilimumab (1 mg/kg), of alleen eens per vier weken nivolumab (480 mg) tot er progressie van de ziekte optreedt, onacceptabele toxiciteit, de toestemming wordt ingetrokken, het onderzoek eindigt of de maximale behandelduur van twee jaar is bereikt, afhankelijk van wat als eerste optreedt. 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 nivolumab +/- ipilimumab voortzetten na de aanvankelijk gedefinieerde progressie zolang ze aan de criteria van het protocol voldoen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De deelnemers krijgen ofwel eens in de twee weken nivolumab (240 mg) in combinatie met eens in de zes weken ipilimumab (1 mg/kg), of alleen eens in de vier weken nivolumab (480 mg). Zowel nivolumab als ipilimumab worden 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 gearriveerd tumorweefsel beschikbaar is of als het weefsel te lang geleden werd afgenomen (langer dan 3 maanden), dienen patiënten een biopsie te ondergaan om deel te kunnen nemen. Ook dienen patiënten elke 12 weken een radiografisch onderzoek te ondergaan van de tumoren (CT of MRI) totdat er ziekteprogressie optreedt of de behandeling wordt gestaakt, afhankelijk van wat als laatste gebeurt. Bij bepaalde bezoeken wordt voor onderzoeksdoeleinden (PK, immunogeniciteit en biomarkeronderzoeken) ook bloed afgenomen. 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

Bristol-Myers Squibb B.V. Orteliuslaan 1000
Utrecht 3528 BD
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb B.V. Orteliuslaan 1000
Utrecht 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 met refractaire, uitgezaaiende of inoperabele histologisch of cytologisch bevestigde solide tumoren met een hoge tumormutatiebelasting (TMB-H) die niet reageren op standaard therapieën of waarvoor geen standaard behandeling beschikbaar is., b) Ofwel een in formaline gefixeerd, in paraffine ingebed (FFPE) -weefselblok of ongekleurde tumorweefselcoupes, verkregen binnen 9 maanden en zonder aanvullende interventie (met uitzondering van palliatieve therapie) voorafgaand aan enrollment, met een bijbehorend pathologierapport, moet worden opgestuurd naar het centrale laboratorium voor inclusie van de patient. Biopsie moet een excisie-, incisie- of kernnaald zijn. Fijne naald aspiratie van biopt is niet toegestaan., c) Voor deelnemers die in aanmerking komen, moet vóór de randomisatie het IRT worden verschaft met de resultaten van zowel de weefsel- als de bloedtest op TMB H. Beide resultaten worden gebruikt bij de stratificatie., d) Voor de bepaling of iemand in aanmerking komt, zijn eerdere TMB-H-resultaten van een F1CDx assay (weefsel) of van een assay van Foundation Medicine (bloed) toelaatbaar. Indien dergelijke eerdere resultaten niet beschikbaar zijn, dienen weefsel- en/of bloedmonsters te worden verschaft voor een centraal TMB H onderzoek en dienen de resultaten vóór de randomisatie beschikbaar te zijn.

i) Deelnemers moeten ofwel tTMB of bTMB ≥ 10 Mut/MB (tTMB ≥ 10 Mut/MB nieuwe afsluit waarde van bTMB bepaald door de 1ste tussentijdse analyse). Moet een van de twee populaties (tTMB-H of bTMB-H) bereiken de beoogde steekproefgrootte vóór de andere, de inschrijving gaat dan alleen door met deelnemers voor de andere TMB-H-populatie

ii) TMB-uitkomsten afkomstig van een andere meetmethode zijn niet toelaatbaar voor de bepaling of iemand in aanmerking komt.

d) Deelnemers moeten volgens hun responsbeoordeling op de RECIST 1.1 voor

solide tumoren anders dan CNS-tumoren, en RANO-criteria voor primaire CNS maligniteit, meetbare ziekte hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- a) Actieve hersenmetastasen of leptomeningeale metastasen. Deelnemers met hersenmetastasen komen in aanmerking indien zij zijn behandeld en er geen aanwijzingen zijn van progressie 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) Deelnemers die eerder behandeld zijn met een anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti CD137- of anti-CTLA-4-antilichaam, of een ander antilichaam of geneesmiddel specifiek gericht op co-stimulatie van T-cellen of op checkpointroutes

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	30-01-2019
Aantal proefpersonen:	13
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2016-002898-35-NL
CCMO	NL67171.031.18
Ander register	U1111-1185-1326

Resultaten

Einddatum onderzoek:	10-07-2023
Datum resultaten gemeld:	01-08-2024

Datum eerste publicatie onderzoek
01-01-1900