

Een dubbel-blind, gerandomiseerd fase 3 onderzoek met Nivolumab monotherapie of Nivolumab in combinatie met Ipilimumab versus Ipilimumab monotherapie bij patiënten die nog niet eerder zijn behandeld voor gevorderd (niet operabel of gemetastaseerd) melanoom

Gepubliceerd: 31-05-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primaire doelstellingen - Het vergelijken van de totale overleving (overall survival, OS) en progressievrije overlevingspercentage (progression-free survival, PFS) bij nivolumab monotherapie met die bij j ipilimumab monotherapie en het vergelijken...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53096

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Nivolumab of Nivolumab/Ipilimumab vs Ipilimumab in gevorderd melanoom

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ipilimumab, Nivolumab, Vergevoerd melanoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling wordt gemeten aan de hand van de co-primaire eindpunten algehele overleving (OS) en progressievrije overlevingspercentage (progression free survival PFS) bij alle gerandomiseerde proefpersonen. De OS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot aan de datum van overlijden door eender welke oorzaak. Over OS worden geen gegevens meer geregistreerd na de laatste datum waarvan men weet dat de proefpersoon nog in leven was. Er zullen terwijl de proefpersonen het onderzoeksgeneesmiddel gebruiken voortdurend gegevens worden verzameld over de OS, en om de 3 maanden via persoonlijk of telefonisch contact nadat de proefpersonen met het onderzoeksgeneesmiddel gestopt zijn.

PFS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot aan de datum van de eerste gedocumenteerde progressie, zoals bepaald door de onderzoeker, of tot aan het overlijden door welke oorzaak dan ook, welk van de twee het eerste gebeurt. Voor proefpersonen die overlijden zonder dat er ziekteprogressie gemeld is, zal de dag van hun overlijden als de datum van progressie worden

beschouwd. Voor proefpersonen die geen progressie hadden noch overleden zijn, worden geen gegevens meer geregistreerd vanaf de datum van de laatste evalueerbare tumorbeoordeling. Voor proefpersonen die tijdens het onderzoek geen enkele tumorbeoordeling hebben gehad en niet zijn overleden, worden geen gegevens meer geregistreerd vanaf de datum waarop ze zijn gerandomiseerd. Voor proefpersonen die met antikankertherapie zijn begonnen zonder dat er eerder progressie gemeld is, worden geen gegevens meer geregistreerd vanaf de laatste evalueerbare tumorbeoordeling vóór de aanvang van de volgende antikankertherapie. De tumorbeoordelingen zijn gepland om uitgevoerd te worden voor week 12, om de 6 weken tot week 49 en daarna om de 12-24 weken tot ziekteprogressie.

Secundaire uitkomstmaten

De eerste secundaire doelstelling (het vergelijken van ORR tussen de onderzoeksgroepen en de controlegroep) zal worden gemeten aan de hand van het eindpunt ORR. Het ORR wordt gedefinieerd als het aantal proefpersonen met een BOR of een CR of PR, gedeeld door het aantal gerandomiseerde proefpersonen voor elke behandelingsgroep. De BOR wordt gedefinieerd als de toekenning van de beste respons, zoals bepaald door de onderzoeker, die geregistreerd is tussen de datum van randomisatie en de datum van objectief gedocumenteerde progressie overeenkomstig de RECIST 1.1.-criteria of de datum van de volgende antikankertherapie, welk van de gebeurtenissen het eerste plaatsvindt. Voor proefpersonen zonder gedocumenteerde progressie of volgende therapie zullen alle beschikbare toekenningen van respons bijdragen aan de beoordeling van de BOR. De tumorbeoordelingen zijn gepland om uitgevoerd te worden voor week 12,

om de 6 weken tot week 49 en daarna om de 12-24 weken tot ziekteprogressie. De tweede secundaire doelstelling (het evalueren van verschillen in OS, PFS en ORR tussen de twee groepen met experimentele behandeling) zal worden gemeten aan de hand van de eindpunten OS, PFS en ORR. De derde secundaire doelstelling (het evalueren van de PD-L1-expressie als predictieve biomarker) zal worden gemeten aan de hand van het eindpunt OS op basis van het PD-L1 expressieniveau. PD-L1-expressie zal worden geëvalueerd in tumorstalen die worden afgenomen voor de randomisatie. De vierde secundaire doelstelling (het evalueren van de HRQoL) wordt gemeten aan de hand van de gemiddelde veranderingen ten opzichte van de baseline in de EORTC QLQ-C30-globale gezondheidsstatus-/samengestelde QoL-schaal en aan de hand van de gemiddelde veranderingen ten opzichte van de baseline in de resterende EORTC QLQ-C30-schalen. HRQoL zal worden geëvalueerd volgens deel 5.1 van het protocol.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het risico voor de rest van het leven om een invasief melanoom te ontwikkelen is drastisch toegenomen en de algehele mortaliteit door melanomen blijft stijgen. Hoewel in 2011 twee nieuwe middelen, ipilimumab en vemurafenib, werden goedgekeurd voor de behandeling van gevorderd melanoom, is er nog steeds een grote en onbeantwoorde behoefte aan een middel voor patiënten met nog niet eerder behandeld, inoperabel of gemetastaseerd melanoom. Ongeveer 50% van de gevallen van huidmelanoom zijn BRAF-mutatiepositief, en vemurafenib is geïndiceerd voor de behandeling van BRAF V600E-mutatiepositief gevorderd melanoom. Vemurafenib is een krachtige remmer van mutatiepositief BRAF en heeft een hoger totaal overlevingsvoordeel aangetoond in vergelijking met dacarbazine met een risicopercentage voor overlijden van 0,62 en een mediane totale overleving van 13,2 maanden versus 9,6 maanden voor respectievelijk vemurafenib en dacarbazine. Naast deze twee middelen is er geen enkel ander middel dat in een fase 3 gerandomiseerd onderzoek een totaal

overlevingsvoordeel aangetoond heeft.

Ipilimumab in een dosis van 3 mg/kg werd als comparator gekozen omdat dit de enige door de FDA goedgekeurde behandeling is van eerder onbehandeld, inoperabel of gemetastaseerd melanoom zonder beperkingen inzake BRAF-status die een totaal overlevingsvoordeel vertoonde in een fase 3 gerandomiseerd onderzoek (ipilimumab monotherapie 3 mg/kg verhoogde de 2-jarige overleving in vergelijking met een vaccin controlemiddel (26% vs. 14%) bij niet eerder behandelde proefpersonen met gemetastaseerd melanoom). Bij een retrospectieve analyse van een fase 2 klinisch onderzoek naar ipilimumab bij inoperabel en gemetastaseerd melanoom, CA184004, waren de cijfers voor objectieve respons en stabiele ziekte bij patiënten met BRAF-V600E mutatiepositieve tumoren vergelijkbaar met die van patiënten met het wildtype gen. Gezien 3 mg/kg ipilimumab nog niet werd onderzocht in een fase 3 onderzoek naar niet eerder behandeld, inoperabel of gemetastaseerd melanoom, is de mediane algehele overleving geschat op 14 maanden (zoals berekend in deel 1.4.4.2 van het protocol - pagina 23).

Nivolumab monotherapie vertoonde klinische activiteit bij verscheidene types tumoren, inclusief gevorderd, niet eerder behandeld melanoom, met een objectief responspercentage van 20 - 41% van 106 proefpersonen met melanoom die werden behandeld met verschillende dosissen in CA209003. Nivolumab vertoonde ook een beheersbaar veiligheidsprofiel. De meest voorkomende bijwerkingen waren onder meer vermoeidheid, huiduitslag, pruritus, diarree en misselijkheid.

De combinatie van nivolumab en ipilimumab biedt het potentieel op een groter voordeel in vergelijking met zowel ipilimumab monotherapie als met nivolumab monotherapie. Voorlopige analyse van de evalueerbare proefpersonen in CA209004 liet zien dat ongeveer 33% van de proefpersonen tegen week 12 > 80% tumorreductie hadden in de doellaesies. Dit is beter dan de < 2% bij 3 mg/kg ipilimumab monotherapie volgens onderzoek CA184020 (N=540) en < 3% bij nivolumab monotherapie volgens onderzoek CA209003. De combinatie van nivolumab en ipilimumab heeft echter ook het potentieel op een hogere frequentie van bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling (> 10% meldingen) zijn vermoeidheid, huiduitslag, pruritus, diarree, verhoogde lipase, pyrexie, hogere ALAT, hogere ASAT, hogere amylase en vitiligo. Hoewel de voorlopige gegevens suggereren dat er een hogere frequentie bijwerkingen zou zijn bij de combinatie van nivolumab met ipilimumab in vergelijking met ipilimumab monotherapie of nivolumab monotherapie, werden er geen onverwachte bijwerkingen waargenomen bij de combinatie van nivolumab met ipilimumab. Daarnaast waren veel van de graad 3-4 bijwerkingen die in verband werden gebracht met de combinatie van nivolumab met ipilimumab effecten in het laboratorium, zonder klinische complicaties, en de bijwerkingen waren tot nog toe beheersbaar en omkeerbaar na interventie met dosisvertragingen of behandeling met systemische steroïden.

Een evaluatie van zowel nivolumab monotherapie als van de combinatie van nivolumab met ipilimumab zal klinische gegevens verstrekken die klinici zullen toelaten voor elke patiënt de juiste behandeling te kiezen op basis van de individuele verhouding risico-voordeel. De robuuste klinische activiteit die

nivolumab monotherapie laat zien en de beloftevolle klinische activiteit van nivolumab in combinatie met ipilimumab bij proefpersonen met gevorderd melanoom in combinatie met het beheersbare veiligheidsprofiel en het ontbreken van goedgekeurde middelen voor het verlengen van de overleving voor een groot deel van de nog niet eerder behandelde populatie ondersteunt verdere ontwikkeling van nivolumab en nivolumab in combinatie met ipilimumab bij proefpersonen met nog niet eerder behandeld, inoperabel of gemetastaseerd melanoom.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen - Het vergelijken van de totale overleving (overall survival, OS) en progressievrije overlevingspercentage (progression-free survival, PFS) bij nivolumab monotherapie met die bij ipilimumab monotherapie en het vergelijken van de totale overleving en progressievrije overlevingspercentage bij nivolumab in combinatie met ipilimumab met die bij ipilimumab monotherapie bij proefpersonen met nog niet eerder behandeld, inoperabel of gemetastaseerd melanoom. Secundaire doelstellingen

- Het vergelijken van de objectieve respons rate (objective response rate, ORR) bij nivolumab monotherapie met die bij ipilimumab monotherapie en het vergelijken van de objectieve respons rate bij nivolumab in combinatie met ipilimumab met die bij ipilimumab monotherapie bij proefpersonen met inoperabel of gemetastaseerd melanoom
- Het evalueren van de verschillen in OS, PFS en ORR tussen nivolumab in combinatie met ipilimumab en nivolumab monotherapie bij proefpersonen met inoperabel of gemetastaseerd melanoom - Het evalueren of de PD-L1-expressie een predictieve biomarker is voor PFS en OS
- Het evalueren van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) aan de hand van de QLQ-C30-test van de Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker (EORTC). Verkennende doelstellingen - Het evalueren van de duur van en de tijd tot objectieve respons bij nivolumab monotherapie, combinatie van nivolumab met ipilimumab, en ipilimumab monotherapie bij proefpersonen met inoperabel of gemetastaseerd melanoom - Het beoordelen van de algehele veiligheid en verdraagbaarheid van nivolumab monotherapie, combinatie van nivolumab met ipilimumab, en ipilimumab monotherapie bij proefpersonen met inoperabel of gevorderd melanoom - Het kenmerken van de farmacokinetiek van nivolumab en ipilimumab, alleen toegediend of in combinatie met nivolumab - Het kenmerken van de immunogeniciteit van nivolumab en nivolumab in combinatie met ipilimumab - Het evalueren van farmacokinetische onderlinge wisselwerking tussen de geneesmiddelen nivolumab en ipilimumab - Het verkennen van potentiële biomarkers die verband houden met de klinische werkzaamheid (ORR, PFS en OS) van nivolumab en/of nivolumab in combinatie met ipilimumab door analyse van maten voor biomarkers in de micro-omgeving en in de periferie (bv. bloed, serum, PBMC's) van de tumor in vergelijking met klinische resultaten. - Het beoordelen van de effecten van de natuurlijke genetische variatie (SNP's) in bepaalde genen, inclusief maar niet beperkt tot PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4 op de klinische eindpunten en/of op het optreden van bijwerkingen. - Het beoordelen bij de behandelingsgroepen van veranderingen in de

gezondheidstoestand en belemmeringen voor werk en activiteit aan de hand van de EuroQoL EQ-5D vragenlijst en belemmeringen voor werk en activiteit aan de hand van de WPAI-GH vragenlijst. - Het beschrijven van de kwaliteit van overleving bij patiënten na stopzetting van de behandeling, aan de hand van de EuroQoL EQ-5D vragenlijst.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbel-blind, gerandomiseerd fase 3 onderzoek met nivolumab monotherapie of nivolumab in combinatie met ipilimumab versus ipilimumab monotherapie bij volwassen (18 jaar of ouder) proefpersonen met niet eerder behandeld, inoperabel of gemetastaseerd melanoom. De proefpersonen moeten stadium III (inoperabel) of stadium IV melanoom hebben volgens het stadiëringssysteem van de American Joint Committee on Cancer (AJCC), en mogen nog niet eerder zijn behandeld voor hun inoperabel of gemetastaseerd melanoom. Eerdere adjuvante of neoadjuvante behandeling is toegestaan in de context van volledige reseceerbare ziekte. De PD-L1-status zal worden bepaald met immunohistochemische (IHC) kleuring van het PD-L1-eiwit voorafgaand aan de randomisatie. De proefpersonen zullen gerandomiseerd worden in een verhouding 1:1:1 en gestratificeerd worden volgens PD-L1-status (positief vs. negatief/onbepaald), BRAF-status (BRAF-mutatiepositief, BRAF wildtype), en AJCC metastase-stadium (M0/M1a/M1b vs. M1c). Eén cyclus behandeling wordt gedefinieerd als zes weken. Elke proefpersoon zal worden behandeld in een van volgende groepen:

- Arm A: nivolumab 3 mg/kg IV elke 2 weken + ipilimumab-placebo in week 1, 4 en nivolumab-placebo in week 4 in cyclus 1 en 2
 - Arm B: nivolumab 1 mg/kg IV in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg IV elke 3 weken voor in totaal 4 doses, daarna nivolumab 3 mg/kg IV Q2W + nivolumab-placebo in week 3 en 5 in cyclus 1 en 2.
 - Arm C: ipilimumab 3 mg/kg IV elke 3 weken voor in totaal 4 doses + nivolumab-placebo in week 1, 3, 4 en 5 in cyclus 1 en 2 daarna elke 2 weken.
- Deze studie zal bestaan uit 3 fasen: screening (tot 28 dagen), behandeling en opvolging. De behandeling gaat door totdat er gedocumenteerde ziekteprogressie wordt verkregen, de behandeling wordt stopgezet als gevolg van toxiciteit, de toestemming wordt ingetrokken of de studie eindigt. Na de beëindiging van de opvolgingsbezoeken wordt de overleving van de proefpersonen elke 3 maanden opgevolgd.

Proefpersonen in Arm C die nivolumab - placebo kregen, gaan de follow-up fase in na ontbinding van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De medische interventies voor dit onderzoek omvatten zowel nivolumab als ipilimumab. Alle stoffen worden door het bedrijf van de sponsor geleverd. Eén cyclus behandeling wordt gedefinieerd als zes weken. Elke proefpersoon zal worden behandeld in een van volgende groepen: - Arm A: nivolumab 3 mg/kg IV elke 2 weken + ipilimumab-placebo in week 1, 4 en

nivolumab-placebo in week 4 in cyclus 1 en 2 - Arm B: nivolumab 1 mg/kg IV in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg IV elke 3 weken voor in totaal 4 doses, daarna nivolumab 3 mg/kg IV Q2W + nivolumab-placebo in week 3 en 5 in cyclus 1 en 2. - Arm C: ipilimumab 3 mg/kg IV elke 3 weken voor in totaal 4 doses + nivolumab-placebo in week 1, 3, 4 en 5 in cyclus 1 en 2 daarna elke 2 weken. Na de eerste 2 cycli (12 weken), zullen de proefpersonen om de 2 weken gedurende 60 minuten een infuus krijgen (nivolumab voor arm A en B en nivolumab-placebo voor arm C). Proefpersonen in Arm C die nivolumab - placebo kregen, gaan de follow-up fase in na ontbinding van het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Als onderdeel van het onderzoek zal van patiënten worden verwacht dat ze meerdere bezoeken aan de kliniek bijwonen, waar ze lichamelijke onderzoeken, meting van vitale functies zoals zuurstofverzadigingsniveaus, bloedtesten voor de veiligheidsbeoordeling, een zwangerschapstest (voor vrouwen die zwanger kunnen worden) en controle op bijwerkingen zullen ondergaan. Daarnaast zullen patiënten om de 6 weken (vanaf week 12 tot het 1e jaar) een radiografische beoordeling van hun tumoren (met CT- of MRI-scan) ondergaan, tot ziekteprogressie of het staken van de behandeling indien dat later valt. Na jaar één, zal de radiografische beoordeling van hun tumoren (met CT- of MRI-scan) om de 12 - 24 weken plaatsvinden. Bij bepaalde bezoeken zal ook bloed worden afgenomen voor onderzoeksdoeleinden (onderzoek naar FK, immunogeniciteit en biomarkers). De frequentie van de bezoeken en het aantal, dat tijdens deze studie uitgevoerd worden, worden in het algemeen beschouwd als boven de zorgstandaard. Deze procedures worden door daarin opgeleide medische deskundigen uitgevoerd en alles zal in het werk worden gesteld om eventueel ongemak of risico's voor de patiënt zo veel mogelijk tot een minimum te beperken. Behandelingen tegen kanker hebben vaak bijwerkingen, waaronder enkele die levensbedreigend zijn. Er zal een onafhankelijke toezichtscommissie voor gegevens (DMC) worden gebruikt in dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Utrecht 3528 BD
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

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)

1. Schriftelijke ondertekende geïnformeerde toestemming
 - a) Proefpersonen moeten in overeenstemming met de regelgevende en institutionele richtlijnen een door een ethische commissie goedgekeurde schriftelijke geïnformeerde toestemming hebben ondertekend en gedateerd. Deze toestemming moet worden verkregen voordat er enige protocolgerelateerde procedures worden uitgevoerd die geen deel uitmaken van de gewone zorg van de proefpersoon
 - b) Proefpersonen moeten bereid en in staat zijn om zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsschema, de laboratoriumtests en andere vereisten voor het onderzoek
2. Doelpopulatie
 - a) Histologisch bevestigd melanoom stadium III (inoperabel) of stadium IV overeenkomstig de AJCC-classificatie.
 - b) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performance status van ≤ 1
 - c) Proefpersonen die nog niet eerder behandeld zijn (d.w.z. geen eerdere systemische antikankertherapie voor inoperabel of gemetastaseerd melanoom). Merk op dat eerdere adjuvante of neoadjuvante behandeling van melanoom is toegestaan indien die werd beëindigd ten minste 6 weken vóór de randomisatie, en alle daarmee verband houdende bijwerkingen ofwel zijn teruggekeerd naar baseline of gestabiliseerd zijn.
 - d) Meetbare ziekte volgens een CT- of MRI-scan overeenkomstig de RECIST 1.1
 - e) Er is tumorweefsel van een inoperabel of gemetastaseerde ziektelocatie nodig voor biomarkeranalyses. Om gerandomiseerd te kunnen worden, moet een

proefpersoon geclassificeerd zijn als PD-L1-positief, PD-L1-negatief of PD-L1-onbepaald. Als er vóór de start van de screening onvoldoende tumorweefsel van een inoperabel of gemetastaseerde plaats beschikbaar is, moeten de proefpersonen instemmen met het afnemen van extra tumorweefsel voor de uitvoering van biomarkeranalyses.

f) De BRAF V600 mutatiestatus van de proefpersoon moet bekend zijn, of de proefpersoon moet instemmen dat de BRAF V600 mutatie status wordt bepaald volgens de methode van het ziekenhuis tijdens de screenings periode

g) Eerdere radiotherapie moet ten minste 2 weken vóór de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel voltooid zijn.

h) De laboratoriumwaarden bij screening moeten aan de volgende criteria voldoen en binnen 14 dagen voor randomisatie verkregen worden:

- WBC (witte bloedcellen) $\geq 2000/\mu\text{L}$

- Neutrofielen $\geq 1500/\mu\text{L}$

- Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$

- Hemoglobine $> 9.0 \text{ g/dL}$

- Serum kreatinine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ of $\text{CrCL} \geq 40 \text{ mL/min}$ (aan de hand van de Cockcroft Gault-formule)

- AST/ALT $\leq 3 \text{ ULN}$

- Bilirubine totaal $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (behalve voor proefpersonen met het syndroom van Gilbert, die mogen een bilirubine totaal hebben van $< 3.0 \text{ mg/dL}$)

h) Een proefpersoon opnieuw mee laten doen: In dit onderzoek is het toegestaan om een proefpersoon die de studie vroegtijdig heeft beëindigd als pre-behandeling failure (d.w.z. proefpersoon was niet gerandomiseerd of behandeld) opnieuw aan de studie mee te laten doen nadat er goedkeuring is verkregen van de medical monitor. Indien een proefpersoon opnieuw mee doet, moet hij of zij opnieuw een toestemmingsformulier ondertekenen. 3. Leeftijd en voortplantingsstatus

a) Mannen en vrouwen, van 18 jaar en ouder

b) Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten (een) anticonceptiemethode(n) gebruiken zoals is aangegeven in bijlage 5. Bij een teratogeen

onderzoeksgeneesmiddel en/of als er onvoldoende informatie bestaat om de teratogeniciteit te evalueren (er zijn geen preklinische onderzoeken

uitgevoerd), is/zijn er (een) uiterst effectieve anticonceptiemethode(n)

vereist (met een faalpercentage van minder dan 1% per jaar). De methoden en duur van de anticonceptie voor elke persoon moeten in overleg met de

onderzoeker bepaald worden. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten de instructies voor anticonceptie volgen wanneer de halfwaardetijd van het

onderzoeksgeneesmiddel meer dan 24 uur bedraagt; het gebruik van anticonceptie moet nog tijdens een periode van 30 dagen doorgaan plus de tijd die nodig is om

het onderzoeksgeneesmiddel vijf halfwaardetijden te laten ondergaan. De

halfwaardetijd van BMS- 936558 is maximaal 25 dagen en die van ipilimumab

maximaal 18 dagen. Gezien het geblindeerde karakter van dit onderzoek, moeten

vrouwen die zwanger kunnen worden daarom een geschikte anticonceptiemethode gebruiken gedurende 23 weken (30 dagen plus de tijd nodig voor nivolumab om

vijf keer de halfwaardetijd te doorlopen) na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

- c) Vrouwen moeten een negatieve zwangerschapstest op serum of urine hebben (minimale gevoeligheid 25 IE/L of equivalente eenheden van HCG) binnen 24 uur voordat ze met het onderzoeksproduct beginnen.
- d) Vrouwen mogen geen borstvoeding geven
- e) Mannen die seksueel actief zijn met een vrouw die zwanger kan worden, moeten een anticonceptiemethode gebruiken met een faalpercentage van minder dan 1% per jaar. De onderzoeker zal de anticonceptiemethoden en de tijdsperiode dat anticonceptie moet worden toegepast beoordelen. Mannen die seksueel actief zijn met een vrouw die zwanger kan worden moeten de instructies voor anticonceptie volgen wanneer de halfwaardetijd van het onderzoeksgeneesmiddel meer dan 24 uur bedraagt; het gebruik van anticonceptie moet nog doorgaan tijdens een periode van 90 dagen plus de tijd die nodig is om het onderzoeksgeneesmiddel vijf halfwaardetijden te laten ondergaan. De halfwaardetijd van nivolumab bedraagt maximaal 25 dagen en die van ipilimumab maximaal 18 dagen. Gezien het geblindeerde karakter van het onderzoek, moeten mannen die seksueel actief zijn met een vrouw die zwanger kan worden, 31 weken (90 dagen plus de tijd voor vijf keer de halfwaardetijd van nivolumab) na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel anticonceptie blijven gebruiken.
- f) Vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen (d.w.z. die postmenopauzaal of operatief gesteriliseerd zijn, zie deel 3.3.3 voor de definitie van vrouwen die kinderen kunnen krijgen) en mannen die geen zaadcellen in hun zaad hebben hoeven geen anticonceptie te gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Uitzonderingen voor de doelziekte

a) Actieve hersenmetastases of leptomeningeale metastases. Proefpersonen met hersenmetastases komen in aanmerking als ze hiervoor behandeld zijn en er op MRI-scans geen tekenen zijn van progressie gedurende een periode van ten minste 8 weken na voltooiing van de behandeling en in de 28 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Er mag ook geen vereiste zijn voor immunosuppressieve doses van systemische corticosteroïden (> 10 mg prednison per dag of een equivalent hiervan) gedurende ten minste 2 weken vóór de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

b) Oculair melanoom

2. Medische voorgeschiedenis en gelijktijdige ziekte

a) Elke deelname aan een fase 3 onderzoek met ipilimumab

b) Elke ernstige of niet-gecontroleerde medische stoornis die naar het oordeel van de onderzoeker het risico kan verhogen dat gepaard gaat met deelname aan het onderzoek of toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, of die zou verhinderen dat de proefpersoon de therapie volgens dit protocol kan ontvangen, of die een obstakel zou vormen voor het interpreteren van de onderzoeksresultaten.

c) Eerdere maligniteit die actief was in de afgelopen 3 jaar behalve wanneer

het gaat om plaatselijke geneeslijke kankers die genezen lijken, zoals basaal- of plaveiselcelcarcinoom, oppervlakkige blaaskanker, of carcinoom in situ van de prostaat, baarmoeder of de borsten.

d) Proefpersonen met actieve, gekende of vermoedelijke auto-immuunziekte. Proefpersonen met vitiligo, diabetes mellitus type I, residuele hypothyreoïdie als gevolg van een auto-immuunstoornis die alleen hormoonsubstitutie vereist, psoriasis waarvoor geen systemische behandeling nodig is, of aandoeningen die naar verwachting niet terugkomen bij afwezigheid van een externe trigger, mogen ingesloten worden.

e) Proefpersonen met een aandoening die binnen 14 dagen na de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel een systemische behandeling met ofwel corticosteroïden (> 10 mg prednison per dag of een equivalent hiervan) ofwel andere immunosuppressiva vereisen. Inhalatie- of topische steroïden en bijnier vervangende doseringen > 10 mg prednison per dag of equivalent, zijn toegestaan in de afwezigheid van actieve auto-immuunziekte.

f) Eerdere behandeling met anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4-antilichamen of elk ander antilichaam of geneesmiddel dat specifiek gericht is op T-cel-co-stimulatie of *checkpoint-trajecten* van het immuunsysteem.

3. Bevindingen van lichamelijk en laboratoriumonderzoek

a) Positieve test voor oppervlakteantigeen van het hepatitis B-virus (HBV sAg) of ribonucleïnezuur van het hepatitis C-virus (HCV-antilichaam) die wijst op acute of chronische infectie.

b) Gekende voorgeschiedenis van positief testen voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of gekend verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids).

4. Allergieën en ongewenste neveneffecten van het geneesmiddel

a) Voorgeschiedenis van allergie tegen bestanddelen van het onderzoeksgeneesmiddel.

b) Voorgeschiedenis van ernstige overgevoelighedsreactie op monoklonale antilichamen.

5. Seks en voortplantingsstatus

a) Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

b) Vrouwen met een positieve zwangerschapstest bij de inschrijving of vóór de toediening van de onderzoeksmedicatie.

6. Andere exclusiecriteria

a) Gevangenen of proefpersonen die tegen hun zin in opgesloten zijn

b) Proefpersonen die gedwongen worden vastgehouden voor behandeling van een psychiatrische of een lichamelijke ziekte (bv. besmettelijke ziekte)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-09-2013
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ipilimumab
Generieke naam:	Ipilimumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nivolumab
Generieke naam:	Nivolumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	15-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	02-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	19-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	05-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2023
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	EUCTR2012-005371-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01844505
CCMO	NL44310.031.13