

# Een gerandomiseerd enkelvoudig geblindeerd fase 2-onderzoek naar temozolomide plus radiotherapie in combinatie met nivolumab of placebo bij volwassen proefpersonen die voor het eerst zijn gediagnosticeerd met MGMT-gemethyleerd (tumor-O6-methylguanine-DNA-methyltransferase) glioblastoom.

Gepubliceerd: 14-03-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het vergelijken van de progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) van proefpersonen met voor het eerst gediagnosticeerd MGMT-gemethyleerd of onbepaald GBM subtypes die worden behandeld met RT plus TMZ in combinatie met nivolumab of...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestart       |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON53134

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

CA209-548

### Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

Glioblastoom, grade IV astrocytoma, hersentumor

## **Aandoening**

Glioblastoma

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Bristol-Myers Squibb

**Overige ondersteuning:** Pharmaceutical

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

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

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Primaire doelstelling:

Het vergelijken van de progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) van proefpersonen met voor het eerst gediagnosticeerd MGMT-gemethyleerd of onbepaald GBM subtypes die worden behandeld met RT plus TMZ in combinatie met nivolumab of placebo. PFS wordt bepaald door BICR (Geblindeerde Onafhankelijke Centrale Beoordeling) gebaseerd op RANO criteria.

Het vergelijken van de algehele overleving (overall survival, OS) van proefpersonen met voor het eerst gediagnosticeerd MGMT-gemethyleerd of onbepaald GBM subtypes, met of zonder corticosteroiden op baseline, die worden behandeld met RT plus TMZ in combinatie met nivolumab of placebo

### **Secundaire uitkomstmaten**

Secundaire doelstelling:

Het vergelijken van de algehele overleving (overall survival, OS) van

proefpersonen met voor het eerst gediagnosticeerd MGMT-gemethyleerd of onbepaald GBM subtypes, met of zonder corticosteroiden op baseline, die worden behandeld met RT plus TMZ in combinatie met nivolumab of placebo na 12 en 24 maanden.

Het vergelijken van de progressievrije overleving (progression-free survival, PFS), gebaseerd op de beoordeling van de onderzoeker op basis van de RANO criteria, van proefpersonen met voor het eerst gediagnosticeerd MGMT-gemethyleerd of onbepaald GBM subtypes die worden behandeld met RT plus TMZ in combinatie met nivolumab of placebo. PFS wordt bepaald door BICR (Geblindeerde Onafhankelijke Centrale Beoordeling) gebaseerd op RANO criteria.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Een glioblastoom is een bijzonder invasieve en agressieve hersentumor met hoge sterfte en morbiditeit ondanks de huidige behandelingen. De bijwerkingen die verbonden zijn aan de tweedelijns behandeling zoals herhaaldelijke resectie van hersenweefsel, bestralingstherapie en andere chemotherapiemiddelen bij deze proefpersonen kunnen zeer giftig zijn voor de patiënt en kunnen complicaties op de lange termijn inhouden.

Er is een dringende behoefte aan nieuwe behandelingsinterventies om de klinische resultaten en kwaliteit van leven te verbeteren voor proefpersonen die aan GBM lijden. Bij monotherapie met nivolumab werd klinische activiteit waargenomen in verschillende types tumoren, inclusief geavanceerd melanoom, niet-kleincellige longkanker en niercelkanker. Nivolumab heeft een te hanteren veiligheidsprofiel aangetoond bij meer dan 700 patiënten bij klinische onderzoeken.

Gegeven de recente kansen in algehele overleving, bereikt met immunotherapie bij melanoom en prostaatkanker, geloven onderzoekers dat behandeling met immunotherapiemiddelen (medicaties die gebruikmaken van het immuunsysteem van het lichaam om de kankercellen aan te vallen) beloftes inhouden bij andere, moeilijk te behandelen kankers zoals GBM.

Dit onderzoek bevat proefpersonen met voor het eerst gediagnosticeerde glioblastoom, van wie de tumor een bepaald biomarkerprofiel heeft dat

gemethyleerde methylguanine methyltransferase (methylated O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) wordt genoemd. Van dit MGMT-gentype is het belang aangetoond voor de voorspelling van de respons van GBM-tumoren op chemotherapie. Patiënten met MGMT-ongemethyleerde GBM worden in CA209-498 onderzocht, maar patiënten met GBM met gemethyleerd MGMT kunnen ook profiteren van de toevoeging van immunotherapie aan chemoradiatie. In dit begeleidende fase 2-onderzoek zullen we het toegevoegde voordeel van nivolumab inschatten voor proefpersonen die radiotherapie (RT) + temozolomide (TMZ) ontvangen. Afhankelijk van de testomstandigheden wordt de MGMT-status bij naar verwachting ongeveer 5-10% van de gehele populatie als deels gemethyleerd of onbepaald gerapporteerd.

## **Doel van het onderzoek**

Het vergelijken van de progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) van proefpersonen met voor het eerst gediagnosticeerd MGMT-gemethyleerd of onbepaald GBM subtypes die worden behandeld met RT plus TMZ in combinatie met nivolumab of placebo. PFS wordt bepaald door BICR (Geblindeerde Onafhankelijke Centrale Beoordeling) gebaseerd op RANO criteria.

## **Onderzoeksopzet**

Opzet van het onderzoek:

In dit onderzoek worden volwassen (\* 18 jaar) mannelijke en vrouwelijke proefpersonen ingeschreven bij wie voor het eerst MGMT-gemethyleerd, gedeeltelijk gemethyleerd of onbepaald GBM (kwaadaardig glioom van graad IV, inclusief gliosarcoom) is gediagnosticeerd en die geen eerdere behandeling hebben gekregen dan een operatie. De proefpersonen mogen geen extracraniale of leptomeningeale aandoening, secundaire GBM of een recidief van GBM hebben. Ingeschreven worden klinisch geschikte proefpersonen die een tumor-MGMT-assay hadden door een centraal laboratorium als onderdeel van onderzoek CA209498 en niet geslaagd zijn voor de screening vanwege hun MGMT-methyleringsstatus. Er worden in totaal naar verwachting ongeveer 693 proefpersonen ingeschreven om 693 geschikte proefpersonen te kunnen randomiseren. Na ondertekening van het toestemmingsformulier wordt de geschiktheid voor randomisatie gedocumenteerd. De proefpersonen die gereed zijn om met de onderzoeksbehandeling te beginnen, worden in een verhouding 1:1 gerandomiseerd naar de groep RT/TMZ/nivolumab of de groep RT/TMZ/placebo, gestratificeerd naar partiële versus totale resectie. Alle proefpersonen die de behandelingsfase starten (d.w.z. alle gerandomiseerde proefpersonen) worden opgevolgd voor veiligheid en verdraagbaarheid, tumorprogressie en overleving.

Een contrastversterkte MRI-scan als basislijn moet worden uitgevoerd ongeveer 4 weken (\* 1 week) na voltooiing van radiotherapie, daarna om de 8 weken (\* 1 week) tot 24 maanden na de randomisatie, en daarna om de 12 weken tot progressie ongeacht het behandelingsschema. De tumorprogressie zal beoordeeld worden aan de hand van criteria voor radiologische evaluatie in neuro-oncologie (Radiologic Assessment in Neuro-Oncology, RANO). Er worden bijkomende

beoordelingen uitgevoerd voor de cognitieve functie, de neurologische functie, biomarkers, en de resultaten van de door de patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven.

Na stopzetting van de onderzoeksbehandeling om eender welke reden, gaan alle gerandomiseerde proefpersonen verder naar een follow-upfase. Er worden op korte termijn bezoeken vastgelegd voor rapportage van bijwerkingen in verband met de behandeling. Alle proefpersonen bij wie geen ziekteprogressie werd gedetecteerd op het tijdstip van stopzetting van de onderzoeksbehandeling, worden nauwgezet opgevolgd voor progressie. Alle proefpersonen worden opgevolgd voor overleving; een navolgende behandeling wordt geregistreerd.

Een datamonitoringcommissie (DMC) zal in de loop van het onderzoek regelmatig samenkomen om er voor te zorgen dat de veiligheid van de proefpersonen zorgvuldig bewaakt wordt.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Onderzoeksgeneesmiddel(en), dosis en toedieningswijze, duur van behandeling met onderzoeksgeneesmiddel(en): Nivolumab (BMS-936558) 240 mg IV of placebo als een infusie van 30 minuten om de 2 weken voor in totaal 8 dosissen, gevolgd door nivolumab 480 mg als een infusie van 30 minuten om de 4 weken beginnend na 8 dosissen tot progressie, onaanvaardbare toxiciteit (of andere redenen), en temozolomide 75 mg/m<sup>2</sup> oraal dagelijks gedurende radiotherapie gevolgd door een onderbreking van 4 weken, daarna 6 cycli (van elk 28 dagen) temozolomide op dag 1-5 met 150 mg/m<sup>2</sup> in cyclus 1 verhoogd tot 200 mg/m<sup>2</sup> indien verdragen tot maximaal 6 cycli. Al deze verbindingen worden door de sponsor geleverd. Als gevolg van aanzienlijke problemen met de levering van temozolomide (TMZ), zal de site worden toegestaan >>om te kopen en te gebruiken TMZ (140 mg, 100 mg en 20 mg capsules) van de lokale markten tot dit tekort probleem is opgelost. Het zou worden vergoed door BMS.

## **Inschatting van belasting en risico**

Als onderdeel van het onderzoek wordt van de patiënten verwacht dat zij meerdere bezoeken afleggen aan het centrum, waar zij lichamelijke onderzoeken, metingen van de vitale functies waaronder zuurstofsaturatieniveaus, bloedtests voor veiligheidsbeoordeling, zwangerschapstests (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) en monitoring op bijwerkingen zullen ondergaan. Verder ondergaan patiënten om de 8 weken een radiografische beoordeling van de tumor(en) via MRI, tot 24 maanden en vervolgens om de 12 weken tot ziekteprogressie of beëindiging van de behandeling, dat wat later optreedt.

Voor onderzoeksdoeleinden (FK en immunogeniciteit) zullen bij bepaalde bezoeken bloedmonsters worden afgenomen, waaronder biomarkermonsters.

De frequentie van de bezoeken en het aantal procedures dat tijdens dit onderzoek wordt uitgevoerd, worden over het algemeen beschouwd als meer dan de standaard zorgbehandeling. Deze procedures worden uitgevoerd door geoefende medische professionals en er zal alles aan worden gedaan om eventuele risico's of ongemak voor de patiënt zo veel mogelijk te beperken.

Behandeling voor kanker heeft vaak bijwerkingen, waarvan sommige levensbedreigend zijn.

Vanwege de mogelijkheid op klinisch betekenisvolle nivolumab-gerelateerde bijwerkingen (adverse effects, AE\*s) die vroege herkenning en onmiddellijke interventie vereisen, zijn er beheersalgoritmen ontwikkeld om onderzoekers te assisteren bij het beoordelen en beheersen van de volgende groepen bijwerkingen: gastro-intestinale, pulmonaire, hepatische, endocrinopathische en neurologische bijwerkingen en bijwerkingen aan de nieren en de huid.

## Contactpersonen

### Publiek

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000 N/A  
Utrecht 3528 BD  
NL

### Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000 N/A  
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)**

Proefpersonen moeten:

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

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

**DOELGROEP**

-Mannen en vrouwen van  $\geq 18$  jaar

-Nieuw gediagnosticeerd, histologisch bevestigd supratentoriaal glioblastoom (graad 4 maligne glioom volgens de Wereldgezondheidsorganisatie inclusief gliosarcoom)

a) Geen andere behandeling voor GBM dan chirurgie

b) Postoperatieve MRI van de Ausgangssituation binnen 72 uur na de chirurgische resectie

Substantieel herstel van de chirurgische resectie

a) Na de operatie geen belangrijke aanhoudende veiligheidsproblemen

b) Dagelijks  $\leq 20$  mg prednison of dagelijks  $\leq 3$  mg dexamethason (of equivalent)

-Centraal bevestigd gemethyleerd MGMT GBM

-Karnofsky-index van  $\geq 70$

-Geschikt voor radiotherapie op basis van de NCCN-richtlijnen

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Proefpersonen:

-mogen niet eerder voor GBM zijn behandeld (anders dan met een chirurgische resectie)

-mogen geen recidiverend GBM hebben

-mogen bij de operatie niet slechts een biopsie van de GBM hebben ondergaan, gedefinieerd als een resectie van  $< 20\%$

-mogen geen doorlopende behandeling met suprafysiologische steroïd nodig hebben, gedefinieerd als dagelijks  $> 20$  mg prednison of dagelijks  $> 3$  mg dexamethasone (of equivalent), vanwege het effect op intracraniale zwelling

-mogen bij de MRI-scan bij de Ausgangssituation geen bloeding graad  $> 1$  van het CZS hebben, tenzij daarna is gedocumenteerd dat deze is verdwenen

-mogen niet bekend zijn met metastatische extracraniale of leptomeningeale ziekte

-mogen niet zijn gediagnosticeerd met secundair glioblastoom (d.w.z. progressie van voorheen laaggradig of anaplastisch astrocytoma)

-met voorafgaande overgevoeligheid voor dacarbazine (DTIC)

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 18-07-2016            |
| Aantal proefpersonen:   | 28                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-03-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-06-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-07-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-08-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-01-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-01-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-02-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-03-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-03-2017

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 24-08-2017  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 29-08-2017  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 20-10-2017  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 30-07-2018  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 25-01-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 11-02-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 13-02-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 15-02-2019  |
| 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:              | 08-10-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 09-01-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 27-01-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 26-03-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 08-04-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 29-10-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 05-11-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 23-02-2021  |

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 11-03-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 08-06-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 13-07-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 29-01-2022  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 10-02-2022  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 08-04-2022  |
| 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                     |
|--------------------|------------------------|
| EudraCT            | EUCTR2015-004722-34-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT02667587            |
| CCMO               | NL56653.031.16         |