

Fase 1/2a-studie naar voor het eerst bij mensen gebruikt BMS-986218 monoklonaal antilichaam alleen & in combinatie met nivolumab bij gevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 17-08-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primair Doelstellingen: • Het kenmerken van de veiligheid, verdraagbaarheid en DLT*s en om de MTD/RP2D te bepalen van BMS-986218 toegediend als monotherapie en in combinatie met nivolumab bij deelnemers met gevorderde solide tumoren • Het evalueren...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54185

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA022-001

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Solide Tumoren

Aandoening

advanced solid tumour, advanced stage cutaneous melanoma and Lung/NSCLC (adenocarcinoma and squamous cell carcinoma). Other tumor histologies may also be included by the Sponsor.

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ipilimumab, Nivolumab, Solide Tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Metingen met betrekking tot de veiligheid:

Veiligheidsbeoordelingen worden gebaseerd op een uitvoerige medische beoordeling van rapporten van bijwerkingen, metingen van vitale functies, ECG's, fysieke onderzoeken, zuurstofsaturatie en uitslagen van laboratoriumonderzoeken. Bijwerkingen worden tijdens het onderzoek en gedurende 100 dagen na de laatste behandeling onafgebroken beoordeeld. De incidentie van bijwerkingen wordt in een tabel gebundeld en op eventuele significantie en klinisch belang beoordeeld.

Metingen met betrekking tot de werkzaamheid:

Ziektebeoordeling aan de hand van CT- en/of MRI-scans, welke geschikt is, wordt uitgevoerd ten tijde van de baseline en

Deel 2A: Beeldvorming voor tumorbeoordeling wordt 12 weken na de eerste dosis uitgevoerd, ongeacht eventueel uitstel van doses (+/- 1 week), voorafgaand aan het begin van de volgende behandelingscyclus.

Deel 2B: Beeldvorming voor tumorbeoordeling wordt elke 8 weken na de eerste dosis uitgevoerd (+/- 1 week) voorafgaand aan het begin van de volgende behandelingscyclus.

De hieropvolgende beeldvormingen voor tumorbeoordeling worden elke 8 weken (+/- 1 week) voorafgaand aan het begin van de volgende behandelingscyclus uitgevoerd.

Deelnemers die geen vervolghandelingen krijgen, ondergaan elke 8 weken (+/- 1 week) beeldvorming voor tumorbeoordeling tot de tumor-gerichte behandeling wordt begonnen, of tot 48 weken zijn verstreken nadat de onderzoeksbehandeling is stopgezet/na het EOT-bezoek (einde van onderzoek) en vervolgens elke 12 weken (+/- 2 weken) gedurende een totale periode van 2 jaar.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetische metingen:

Op gespecificeerde tijdstippen worden van alle patiënten seriële serummonsters afgenomen om de concentratie BMS-986218 te beoordelen. PK-parameters als C_{max}, C_{trough}, T_{max}, T_{HALF}, AUC (TAU), CLT en accumulatie-index (AI) worden indien mogelijk uit de serumconcentratie ten opzichte van de tijdsgegevens afgeleid.

Parameters die mogelijk na de toediening van de dosis in cyclus 3 kunnen worden beoordeeld: CLT, C_{ss}-avg-AI en T_{HALF}.

Beeldvormingsmetingen:

Bij alle beoordelingen moet dezelfde beeldvormingsmodaliteit worden gebruikt conform de RECIST v1.1- (bijlage 5) of PCWG 3 (bijlage 12)-criteria voor de prostaat. Tumorbeoordeling wordt voorafgaand aan het begin van de volgende

behandelingscyclus uitgevoerd. CT- en MRI-scans moeten met een coupedikte van 5 mm of minder zonder onderbreking (aaneensluitend) worden verkregen. Er moet worden gepoogd om de beeldvorming van elke patiënt aan de hand van een identiek vastleggingsprotocol op dezelfde scanner te verkrijgen.

Immunogeniciteitsmetingen:

Van alle deelnemers worden op gespecificeerde tijdstippen serummonsters van ADA en cytokinen met BMS-986218, ipilimumab en nivolumab afgenomen.

Biomarkermetingen:

Aan de hand van biomarkermetingen van perifere bloed-, serum- en tumormonsters worden ten tijde van de baseline en gedurende de behandeling met de behandeling geassocieerde PD-markers geïdentificeerd. Aanvullende biomarkers die gerelateerd zijn aan het werkingsmechanisme, veiligheidsbiomarkers en associaties met reacties op alleen BMS-986218 of in combinatie met nivolumab worden onderzocht.

Perifeer bloed en tumorweefsel wordt voorafgaand aan en tijdens de behandeling afgenomen. Ten tijde van de progressie of vermoede progressie moeten biopsieën worden genomen bij patiënten die gedurende meer dan 4 cycli de onderzoeksbehandeling hebben ondergaan en tumormonsters (blokjes of plakjes) moeten voor analyse worden opgestuurd. Als biomarkermonsters worden afgenomen, maar (de) onderzoeksbehandeling(en) niet toegediend is/zijn, worden de monsters bewaard.

Hieronder wordt elk testsysteem uitvoerig beschreven en in het protocol wordt een schema voor farmacodynamische evaluatie gegeven

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een fase 1/2a-studie naar voor het eerst bij mensen gebruikt (FIH) BMS-986218, een niet gefucosyleerde (NF) variant van het anti-cytotoxisch T-lymfocyt-geassocieerd eiwit 4 (CTLA-4) monoklonaal antilichaam (mAb), als monotherapie en in combinatie met nivolumab (anti geprogrammeerde celdood 1 [PD-1]) bij mensen met gevorderde solide tumoren. Anti-CTLA-4 (ipilimumab) en anti-PD-1 (nivolumab) zijn goedgekeurde immunotherapieën die de standaard vormen in het veld van checkpointblokkade. Ipilimumab is de eerste immunotherapie die een overlevingsvoordeel vertoont bij gemetastaseerd melanoom in laat stadium en heeft ook een significante vermindering van 25% vertoond in het risico op recidief of overlijden bij adjuvante behandeling van melanoom. Blokkering van CTLA-4 door ipilimumab heeft een antitumoractiviteit aangetoond bij andere maligniteiten, waaronder long-, prostaatkanker- en niercelcarcinoom (RCC). Er werd echter geen significante activiteit waargenomen bij blaas-, colorectale, slokdarm-, pancreas-, maag-, hepatocellulaire of borstkanker. Ipilimumab is momenteel ook in klinische ontwikkeling in combinatie met nivolumab. De combinatie werd geassocieerd met een groter voordeel bij melanoom in vergelijking met elk middel op zich. Voordeel door de combinatie is ook waargenomen bij niet-kleincellige longkanker (NSCLC) en RCC en wordt momenteel geëvalueerd in andere tumortypes. De activering van een reeds bestaande maar verzwakte immuunrespons op kanker door checkpointblokkade is geassocieerd met een profiel van bijwerkingen (AE) dat inherent is aan immuunactivatie. Behandelingsgerelateerde bijwerkingen met ipilimumab kunnen betrekking hebben op meerdere orgaansystemen (spijsverteringsstelsel, huid en endocrien) waardoor stopzetting van het geneesmiddel en de behandeling met steroïden nodig is, wat de bijwerkingen verzwakt maar de antitumorrespons niet aanhoudt. Het combinatieregime wordt geassocieerd met een verhoogde incidentie van bijwerkingen in vergelijking met nivolumab als monotherapie, maar had een vergelijkbaar algemeen bijwerkingenprofiel. Het ontwikkelen van een nieuw anti-CTLA-4 antilichaam (Ab) met een beter beheersbaar bijwerkingenprofiel en een verhoogde diepte en breedte van de respons zou een significante verbetering van de anti-CTLA-4-therapie opleveren.

BMS-986218 (CTLA-4,4g1fa-nf) is een humaan mAb tegen CTLA-4. De sequentie is afgeleid van het originele hybridoom 10D1. De aminozuursequentie is precies hetzelfde als die van ipilimumab, maar verschilt uitsluitend in het

glycosylatiepatroon ervan. De Ab wordt uitgedrukt in een fucosyltransferase-8 knockout ovariumcellijn van Chinese hamsters. Vergeleken met ipilimumab bevatten de aan het zware keten Ab bevestigde glycanen geen fucose. Bijgevolg heeft NF Ab een hogere affiniteit voor Fc*-receptoren en verbetert antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC) naast de CTLA-4-blokkerende activiteit van ipilimumab. T-regulerende cellen (Tregs) zijn zeer infiltratief in tumoren, waarbij ze een belangrijke rol spelen bij het verminderen van de anti-tumor immuunrespons door de effector cytolytische T-celfunctie af te zwakken. Tregs in tumoren drukken hogere niveaus van CTLA-4 uit, en sommige onderzoeken hebben aangetoond dat een deel van het werkingsmechanisme van ipilimumab verband houdt met Treg-depletie, geactiveerd door ADCC-mediatie zodra ipilimumab zich bindt aan CTLA-4-positieve Tregs, maar dit aspect is controversieel en ipilimumab is mogelijk geen sterk ADCC-mediërend antilichaam. Preklinische studies met anti-CTLA-4-NF tonen verbeterde ADCC in vergelijking met ipilimumab, wat overeenkomt met een grondigere Treg-depletie in de tumor (maar niet de periferie). Daarom wordt verwacht dat anti-CTLA-4-NF zal resulteren in een meer doeltreffende behandeling door CTLA-4-blokkering te combineren met de depletie van Tregs die CTLA-4 uitdrukken.

Op basis van dit gedifferentieerde werkingsmechanisme zal deze studie de veiligheid en de voorlopige werkzaamheid van BMS-986218 als monotherapie en in combinatie met nivolumab beoordelen in tumoren waar ipilimumab onvoldoende klinische activiteit heeft aangetoond en in tumoren waar hoge Treg-infiltratie gekoppeld is aan een slechtere prognose (bijv. NSCLC, RCC, cutaan melanoom), of bij deelnemers met progressieve of recidiverende ziekte na eerdere immunotherapie met een regime met anti-PD-1 of anti geprogrammeerde doodligand 1 (PD-L1).

Doel van het onderzoek

Primair Doelstellingen:

- Het kenmerken van de veiligheid, verdraagbaarheid en DLT*s en om de MTD/RP2D te bepalen van BMS-986218 toegediend als monotherapie en in combinatie met nivolumab bij deelnemers met gevorderde solide tumoren
- Het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van BMS-986218 als monotherapie ten opzichte van ipilimumab bij deelnemers met gevorderd cutaan melanoom die eerder behandeld werden met anti-PD-1/PD-L1 immunotherapie

Secundair Doelstellingen:

- Het evalueren van de voorlopige werkzaamheid van BMS-986218 als monotherapie en in combinatie met nivolumab bij gevorderde solide tumoren
- Het kenmerken van de FK en immunogeniciteit van BMS-986218, wanneer toegediend als monotherapie en in combinatie met nivolumab
- Het meten van Tregs en het beoordelen van de Treg-verandering na verloop van tijd en in verband met de respons
- Het evalueren van TTD in kwaliteit van leven en lichamelijk functioneren

(deel 2A)

Verkennd Doelstellingen:

- Het verkennen van het mogelijke verband tussen anti-tumoractiviteit en bepaalde biomarkerwaarden in de tumor en perifeer bloed voorafgaand aan de behandeling en na toediening van BMS-986218, als monotherapie of in combinatie met nivolumab
- Het verkennen van de associaties tussen BMS 986218 serum-FK, veiligheid, werkzaamheid en klinische biomarkers
- Het kenmerken van cytokinen, circulerende immuunsubgroepen, TIL*s, genexpressieprofiel, proteomica en Foxp3/CD8-receptorverhouding en het verkennen van de associatie tussen respons en farmacodynamische markers in de tumor en het perifeer bloed
- Het beoordelen van de voorlopige werkzaamheid van BMS-986218 als monotherapie en in combinatie met nivolumab bij gevorderde solide tumoren aan de hand van iRECIST
- Het beoordelen van de algemene overleving bij deelnemers die worden behandeld met BMS 986218 als monotherapie en in combinatie met nivolumab
- Het kenmerken van de FK en immunogeniciteit van nivolumab, wanneer toegediend in combinatie met BMS-986218
- Het beoordelen van het mogelijke effect van BMS-986218 toegediend als monotherapie op het QTc-interval
- Het evalueren van veranderingen in de kwaliteit van leven, gezondheidsstatus en door de patiënt gemelde verdraagbaarheid (deel 2A en deel 2B)

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1/2a, open-label studie naar BMS-986218, toegediend als monotherapie en in combinatie met nivolumab bij deelnemers met gevorderde solide tumoren. De studie bestaat uit 2 delen: dosisescalatie en dosisuitbreiding.

Deel 1: De dosisescalatiefase, waarbij de dosis BMS-986218, als monotherapie of in combinatie met nivolumab, wordt geëscaleerd om de maximaal verdragen dosis/aanbevolen fase 2-dosis (MTD/RP2D) te bepalen.

De veiligheidsbeoordeling van combinatiedosissen BMS-986218 met nivolumab (deel 1B) zal de veiligheid en verdraagbaarheid beoordelen van dosissen BMS-986218 in combinatie met nivolumab. De combinatie van BMS-986218 met nivolumab zal worden geëvalueerd met behulp van een BLRM die het EWOC-principe gebruikt. Beginnend met ten minste 1 dosisniveau lager dan het huidige monotherapie dosisniveau van BMS-986218 dat een aanvaardbaar veiligheidsprofiel aantoont, wordt BMS-986218 bestudeerd in combinatie met 480 mg Q4W vlakke dosis nivolumab. Bepaling van de MTD voor de veiligheidsbeoordeling van de combinatiedosissen BMS-986218 met nivolumab (deel 1B) wordt gestoeld op BLRM-copula.

Deel 2: De uitbreidingsfase, waar het cohort van deelnemers wordt uitgebreid om

bijkomende informatie inzake veiligheid, verdraagbaarheid, voorlopige werkzaamheid, farmacokinetiek (FK) en farmacodynamiek te verzamelen in specifieke patiëntpopulaties, met betrekking tot BMS-986218 als monotherapie en in combinatie met nivolumab.

-* De gerandomiseerde cohortuitbreiding met BMS-986218 als monotherapie bij cutaan melanoom (deel 2A) zal de voorlopige doeltreffendheid evalueren van BMS-986218 als monotherapie in vergelijking met ipilimumab als monotherapie in een cohort van deelnemers met cutaan melanoom die eerder immunotherapie hebben gekregen met een anti-PD-1- of anti-PD-L1-regime, en die progressieve of recidiverende ziekte moeten hebben na eerdere PD-1/PD-L1-gerichte therapie. Drie dosisniveaus voor BMS-986218 uit de deel 1A Q4W monotherapie-escalatie worden geëvalueerd die minstens 6 op DLT evalueerbare deelnemers hadden en die voldoen aan de veiligheidscriteria: één aan 7 mg Q4W, één aan 20 mg Q4W, en één aan 70 mg Q4W. Het evalueren van meerdere verschillende dosissen zal helpen bij het selecteren van het regime dat uiteindelijk de optimale baten-risicoverhouding zal bieden voor toekomstige studiedeelnemers. Deelnemers mogen geen eerdere anti-CTLA-4-behandeling hebben gekregen in gevorderd of gemetastaseerd kader.

-* De gerandomiseerde cohortuitbreiding met BMS-986218 als monotherapie (deel 2B) zal de voorlopige werkzaamheid van BMS-986218 evalueren bij tumortypes waarbij een hoog niveau van Treg-infiltratie overeenkomt met een slechte prognose. De tumortypes die worden geëvalueerd, zullen NSCLC omvatten. Andere tumortypes kunnen in de toekomst verkend worden. De deelnemers moeten een anti-PD-1/PD-L1-gerichte behandeling hebben gekregen als monotherapie of in combinatie met chemotherapie en daarna progressie hebben vertoond tijdens of recidiveren na die behandeling. Eerdere anti-CTLA-4-behandeling is toegestaan voor niet meer dan 20% van de deelnemers. Deelnemers die intolerant zijn voor eerdere immunotherapie worden uitgesloten. Drie dosisniveaus of -regimes voor BMS-986218 uit de deel 1A Q4W monotherapie-escalatie worden geëvalueerd die minstens 6 op DLT evalueerbare deelnemers hadden en die voldoen aan de veiligheidscriteria: één aan 7 mg Q4W, één aan 20 mg Q4W, en één aan 70 mg Q4W. De rationale voor het evalueren van meerdere dosisniveaus is het optimaliseren van de baten risicoverhouding voor de deelnemer.

-* De cohortuitbreiding BMS-986218 als combinatiebehandeling (deel 2C) zal de voorlopige werkzaamheid van BMS-986218 in combinatie met nivolumab evalueren. Een toekomstig amendement zal 2 tot 3 indicaties omvatten om deze combinatie te evalueren in een gerandomiseerd fase 2-kader vs. standaardzorg.

De duur van de studie zal ongeveer 5 jaar bedragen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle doses worden elke drie of vier weken als volgt toegediend: - Deel 1B (BMS-986218 + nivolumab) wordt elke 4 weken op dag 1 van elke cyclus van 28 dagen toegediend. - Deel 2A

(BMS-986218-monotherapie voor patiënten met cutaan melanoom) wordt elke 4 weken op dag 1 van elke cyclus van 28 dagen toegediend. - Deel 2A (ipilimumab-monotherapie voor patiënten met cutaan melanoom) wordt elke 3 weken op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen toegediend. - Deel 2B (BMS-986218-monotherapie voor niet-kleincellig longcarcinoom - subtypen van adenocarcinoom of plaveiselcelcarcinoom) wordt elke 4 weken op dag 1 van elke cyclus van 28 dagen toegediend.

Inschatting van belasting en risico

In het kader van het onderzoek wordt van de patiënten verwacht dat ze meerdere bezoeken aan de kliniek afleggen voor fysieke onderzoeken, metingen van vitale functies (met inbegrip van zuurstofsaturatiewaarden), bloedtests voor beoordeling van de veiligheid, zwangerschapstesten (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) en controle op bijwerkingen.

Patiënten zullen daarnaast een radiografische beoordeling van hun tumoren ondergaan (aan de hand van CT of MRI) volgens het onderstaande schema:

Beeldvorming van het lichaam

Deel 2A: Beeldvorming voor tumorbeoordeling wordt 12 weken na de eerste dosis uitgevoerd, ongeacht eventueel uitstel van doses (+/- 1 week), voorafgaand aan het begin van de volgende behandelingscyclus.

Deel 2B: Beeldvorming voor tumorbeoordeling wordt elke 8 weken na de eerste dosis uitgevoerd (+/- 1 week) voorafgaand aan het begin van de volgende behandelingscyclus.

De hieropvolgende beeldvormingen voor tumorbeoordeling worden elke 8 weken (+/- 1 week) voorafgaand aan het begin van de volgende behandelingscyclus uitgevoerd.

Deelnemers die geen vervolgbehandelingen krijgen, ondergaan elke 8 weken (+/- 1 week) beeldvorming voor tumorbeoordeling tot de tumor-gerichte behandeling wordt begonnen, of tot 48 weken zijn verstreken nadat de onderzoeksbehandeling is stopgezet/na het EOT-bezoek (einde van onderzoek) en vervolgens elke 12 weken (+/- 2 weken) gedurende een totale periode van 2 jaar.

Beeldvorming van de hersenen: Patiënten met een geschiedenis van hersenmetastasen zullen naar het oordeel van de onderzoeker een MRI-scan ondergaan, zoals klinisch geïndiceerd.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

c/o Bristol - Myers Squibb B.V. Orteliuslaan 1000
Utrecht 3528 BD

NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

c/o 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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

a) Deelnemers moeten minimaal 18 jaar oud zijn en histologische of cytologische bevestiging van een gevorderde, (metastatische, recidieve en/of niet-reseceerbare) vaste, meetbare tumor conform RECIST v1.1- of PCWG 3-criteria voor de prostaat hebben en minimaal één zacht-weefsellaesie waarvan een biopsie kan worden genomen.

b) Eastern Cooperative Oncology Group-prestatiestatus van 0 of 1

c) De veiligheidsevaluatie van een combinatie van BMS-986218- en nivolumab-doses (deel 1B):

i) Bij verhoging van de dosis is voor enkele vaste tumoren histologisch onderzoek toegestaan, met uitzondering van deelnemers bij wie de ziekte alleen op de plek van CNS-metastasen actief is. Histologische onderzoeken worden toegestaan bij niet-kleincellig longcarcinoom (plaveiselcel- en adenocarcinoom), adenocarcinoom van de maag (met inbegrip van de overgang van de slokdarm naar de maag), drievoudig negatieve borstkanker, darmkanker (adenocarcinoom), adenocarcinoom van de pancreas, metastatisch

castratie-resistent adenocarcinoom van de prostaat, vergangscelcarcinoom (urotheel) (TCC) van de blaas en plaveiselcelcarcinoom van het hoofd/halsgebied (uitsluitend bij mondholte-, pharyngis-, orofaryngeale, hypofarynx- en laryngeaaltumoren). In het geval van andere vormen van kanker in het hoofd/halsgebied, met inbegrip van speekselklier- en neuro-endocriene tumoren, is deelname uitgesloten. Recidief of metastatisch carcinoom van de nasofarynx, plaveiselcelcarcinoom of andere vormen van huidkanker in het hoofd/halsgebied die aan de hand van histologisch onderzoek bevestigd zijn en histologisch onderzoek van niet-plaveiselcelcarcinoom zijn niet toegestaan. Aanvullende histologische onderzoeken van tumoren kunnen door de sponsor worden toegevoegd.

ii) Deelnemers moeten indien mogelijk minimaal 2 systemische behandelingen hebben ondergaan die naar gelang het type tumor bewezen overlevingsvoordelen in de gevorderde of metastatische omgeving bieden, waarna ziekteprogressie, een terugval of intolerantie moet zijn vastgesteld. Als de deelnemer deze behandelingen weigert of niet voor deze behandelingen in aanmerking komt, moet de reden hiervoor in het medisch dossier worden opgenomen. Als een behandeling met anti-PD-1 echter voor een bepaalde indicatie goedgekeurd is, komen deelnemers in aanmerking om deze behandeling als onderdeel van de combinatiebehandeling in dit onderzoek te ontvangen alvorens eerder 2 systemische behandelingen te hebben ondergaan als dit met de medische toezichthouder (of aangewezen persoon) besproken en overeengekomen is. Bij hormoongevoelige vormen van kanker, worden alle eerder ontvangen en beschikbare hormoonbehandelingen bij de evaluatie voor het in aanmerking komen voor het onderzoek als 1 systematische behandeling beschouwd. In het geval van prostaatkanker wordt uitsluitend metastatische castratie-resistente prostaatkanker toegestaan.

d) Het gerandomiseerde BMS-986218-monotherapie cohortuitbreidingsonderzoek naar cutaan melanoom

(Deel 2A):

i) Deelnemers met cutaan melanoom in een gevorderd stadium die standaardbehandelingen hebben ondergaan die bewezen overlevingsvoordelen bieden, met inbegrip van eerdere immunotherapie met een anti-PD-1- of anti-PD-L1-behandeling, bij wie ziekteprogressie of recidiverende ziekte is vastgesteld na eerdere PD-1/PD-L1-gerichte behandeling. Deelnemers mogen niet eerder een behandeling met anti-CTLA-4 in een gevorderde of metastatische toestand hebben ondergaan.

Daarnaast moet aan deelnemers met cutaan melanoom, indien geïndiceerd, een mutatie-gerichte behandeling zijn aangeboden die bewezen overlevingsvoordelen biedt. Als een patiënt een dergelijke behandeling weigert, moet dit in het medisch dossier worden geregistreerd. Tussen een kuur met anti-PD-1/anti-PD-L1 en BMS-986218 is maximaal 1 interventiebehandeling toegestaan, maar niet vereist. Er mag bij maximaal 70% van de gerandomiseerde deelnemers binnen een periode van 6 maanden vanaf het begin van de behandeling met een anti-PD-1/PD-L1-middel

ziekteprogressie zijn vastgesteld. Alleen cutaan melanoom is toegestaan. Elke andere vorm van melanoom (bijvoorbeeld oculair, mucosaal) is niet toegestaan.

- e) Het BMS-986218-cohortuitbreidingsonderzoek - Monotherapie (deel 2B):
- i) Deelnemers moeten, indien beschikbaar, minimaal 2 systemische behandelingen hebben ondergaan die bij een gevorderde of metastatische toestand bewezen overlevingsvoordelen bieden naar gelang het tumortype, waarbij na de behandelingen ziekteprogressie, een terugval of intolerantie moet zijn vastgesteld. Als de deelnemer deze behandelingen weigert of niet voor deze behandelingen in aanmerking komt, moet de reden hiervoor in het medisch dossier worden opgenomen. Er moet daarnaast bij deelnemers gevorderde of recidiverende ziekte zijn vastgesteld na immunotherapie met alleen anti-PD-1/anti-PD-L1 of in combinatie met andere systemische behandelingsmiddelen. Tussen een behandeling met anti-PD-1/anti-PD-L1 en BMS-986218 is maximaal 1 interventiebehandeling toegestaan, maar niet vereist. Patiënten die bij eerdere immunotherapie intolerant bleken, zijn uitgesloten. Maximaal 20% van de deelnemers mag eerder een behandeling met anti-CTLA4 hebben ondergaan en de details van deze behandeling (met inbegrip van datums, doses en reacties) moeten beschikbaar zijn.
- (1) Longcarcinoom/niet-kleincellig longcarcinoom (plaveiselcel- en adenocarcinoom); daarnaast moeten in het geval van niet-kleincellig longcarcinoom alle deelnemers met adenocarcinoom een bekende EGFR-, ALK- en ROS-1-status hebben. Deelnemers met een activerende EGFR-mutatie, ALK-translocatie of ROS-1-mutatie moeten geschikte behandeling met een remmer hebben ontvangen.
- (2) Aanvullende histologische tumoronderzoeken kunnen door de sponsor worden opgenomen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers met primaire CNS-maligniteiten of tumoren waarbij de ziekte alleen op de plek van CNS-metastasen actief is, zijn uitgesloten. Patiënten met gecontroleerde hersenmetastasen mogen echter wel aan het onderzoek deelnemen. Hersenmetastasen worden als gecontroleerd gedefinieerd als er gedurende minimaal 4 weken na bestraling en/of chirurgische ingreep geen radiografische progressie waargenomen is (of na 4 weken observatie indien er geen interventies klinisch geïndiceerd zijn) en als voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel gedurende minimaal 2 weken geen steroïden gebruikt zijn en er geen nieuwe of progressieve neurologische kenmerken en symptomen waargenomen zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 29-03-2021

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: N/A

Generieke naam: anti-CTLA4-NF mAb

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

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: 17-08-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum:	29-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	30-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 14-09-2023
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	EUCTR2017-000597-11-NL
CCMO	NL74496.031.20
Ander register	U1111-1192-5477