

Multicenter fase 3 studie waarin NeoADjuvant Ipilimumab + Nivolumab versus standaard Adjuvant nivolumab in macroscopic stage III melanoma wordt vergeleken - NADINA

Gepubliceerd: 01-06-2021 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513519-28-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van dit onderzoek is om uit te zoeken hoe werkzaam de combinatie van ipilimumab en nivolumab is, wanneer deze middelen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54313

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NADINA

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: BMS, Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ipilimumab, Neoadjuvant, Nivolumab, stadium III melanoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De 'event' (gebeurtenis) vrije overleving (EFS) van neoadjuvante ipilimumab + nivolumab (gevolgd door adjuvante nivolumab of dabrafenib + trametinib bij patiënten die geen pathologische respons bereikten) vergelijken met standaard adjuvante nivolumab.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire onderzoeksvariabele:

- Overall survival (OS), gedefinieerd als tijd tussen randomisatiedatum en overlijdensdatum, ongeacht oorzaak van overlijden.

Secundaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten

- Beschrijven van RFS, gedefinieerd als tijd tussen datum van operatie en datum van terugkeer melanoom, behandeling gerelateerd overlijden of melanoom gerelateerd overlijden;
- Beschrijven van DMFS, gedefinieerd als tijd tussen randomisatie datum en de eerste metastase, behandeling gerelateerd overlijden of melanoom gerelateerd overlijden.
- Beschrijven van EFS inclusief een nieuw primaire melanoom, gedefinieerd als

tijd tussen randomisatie en verschijnen van nieuw primair melanoom

(uitgezonderd melanoma in situ), progressie van melanoom (niet-operable stage III of stage IV), terugkeer melanoom, behandeling gerelateerd overlijden of melanoom gerelateerd overlijden;

- Het (major) pathologische responspercentage in de neoadjuvante arm beschrijven;
- De correlatie van pathologische respons in neoadjuvante arm en RFS, DMFS en OS evalueren, inclusief analyse van de pathologische respons subgroepen (pCR, near pCR, pPR);
- Het aantal en het soort immuungerelateerde bijwerkingen te beschrijven;
- Het chirurgische morbiditeit te beschrijven;
- Het evalueren van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) in beide behandelarmen;
- Om gezondheidstechnologiebeoordelingen uit te voeren waarbij de neoadjuvante arm wordt vergeleken met de standaard adjuvante arm.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Immuuntherapie

Ipilimumab en nivolumab zijn antilichamen (menselijke eiwitten) die de natuurlijke afweer van het lichaam (immuunsysteem) kunnen helpen om tumorcellen aan te vallen. Deze middelen worden ook wel *immuuntherapie* genoemd.

Adjuvante immuuntherapie

Lange tijd was de enige beschikbare behandeling voor patiënten met stadium III melanoom een operatie, waarbij de aangedane lymfeklieren worden verwijderd. Op het moment dat patiënten de diagnose van een stadium III melanoom krijgen, hebben zij vaak al kleine uitzaaiingen naar andere delen van het lichaam die zo

klein zijn dat ze met scans niet gezien kunnen worden. Wanneer je alleen een operatie zou doen zonder aanvullende immuuntherapie, zou hierdoor bij meer dan de helft van deze patiënten de tumor na de operatie weer terug kunnen komen. Immuuntherapie na de operatie (ook wel *adjuvante* immuuntherapie genoemd) kan de kans op terugkeer van ziekte met 20% verkleinen. Patiënten worden daarom nu standaard één jaar lang behandeld met immuuntherapie, nivolumab, pembrolizumab of doelgerichte behandeling met dabrafenib + trametinib na de operatie. Bij deze behandeling ervaart ongeveer 15% (bij nivolumab of pembrolizumab) en 41% (bij dabrafenib + trametinib) van de patiënten één of meer ernstige bijwerkingen.

Neoadjuvante immuuntherapie

Door de combinatie ipilimumab en nivolumab toe te dienen voorafgaand aan de operatie (*neoadjuvante* immuuntherapie), hopen wij de kans dat de tumor terugkomt extra te verkleinen. In eerdere onderzoeken, onder leiding van het AvL, die onder andere in Nederland (waaronder het AVL) en Australië zijn uitgevoerd (de OpACIN en OpACIN-neo studie) werden melanoompatiënten met uitzaaiingen naar alleen de lymfeklieren behandeld met immuuntherapie voorafgaand aan de operatie gedurende 6 weken. Deze onderzoeken lieten zien dat de kans op terugkeer van ziekte na de operatie sterk verlaagd was bij patiënten die goed reageren op de immuuntherapie (1 van de 71 proefpersonen kreeg de ziekte terug). Ook is de juiste dosering van immuuntherapie gevonden die werkzaam is (bij 61% van de proefpersonen had de immuuntherapie een goed effect op de tumor en bij 13% een gedeeltelijk effect) en daarbij zo min mogelijk kans op bijwerkingen geeft (20% van de proefpersonen behandeld met dit schema ontwikkelde één of meer ernstige bijwerkingen).

Deze dosering van de combinatie ipilimumab en nivolumab is vervolgens getest in een vervolgonderzoek (de PRADO studie), waarin 99 extra proefpersonen behandeld zijn. Deze studie bevestigde de effectiviteit en veiligheid van de combinatie immuuntherapie; 61% van de proefpersonen behaalde een goed effect en 11% een gedeeltelijk effect op de combinatie ipilimumab en nivolumab en 22% van de proefpersonen ontwikkelde een of meer ernstige bijwerkingen.

Aanvullende behandeling

Uit de OpACIN en OpACIN-neo studies is ook gebleken dat patiënten die niet goed op de neoadjuvante immuuntherapie reageren een hogere kans hebben dat de tumor terugkomt. Uit de PRADO studie bleek dat ook patiënten die gedeeltelijk hebben gereageerd op de immuuntherapie, een hogere kans hebben op een terugkeer van de tumor, al is dit in mindere mate dan bij patiënten die niet goed gereageerd hebben. Wanneer het in dit onderzoek blijkt dat uw tumor alleen gedeeltelijk of niet goed gereageerd heeft op de neoadjuvante immuuntherapie, krijgt u daarom in overleg met uw arts na de operatie een aanvullende behandeling. Dit kan met nivolumab, wat op dit moment de standaardbehandeling is voor uw ziekte. Het kans op ernstige bijwerkingen van deze behandeling is circa 15%. Het kan ook zijn dat uw tumor een BRAF-mutatie bevat. BRAF is een eiwit dat kan veranderen (muteren) en dat wordt aangetroffen in ongeveer 50% van de patiënten met melanoom. Indien uw tumor een BRAF-mutatie bevat, zult u na de operatie worden

behandeld met de combinatie dabrafenib en trametinib. Bij deze behandeling zijn in 41% van de patiënten ernstigere bijwerkingen beschreven. Ook kunt u het advies krijgen het operatiegebied aanvullend te laten bestralen.

Het toedienen van ipilimumab en nivolumab voorafgaand aan de operatie is nog in onderzoeksfase en is nog niet goedgekeurd als standaardbehandeling. Als er tijdens het onderzoek andere behandelingen beschikbaar komen, zal altijd gekeken worden wat voor u op dat moment de beste behandeling is. Uw arts zal u daar meer over vertellen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513519-28-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van dit onderzoek is om uit te zoeken hoe werkzaam de combinatie van ipilimumab en nivolumab is, wanneer deze middelen worden gegeven voorafgaand aan de operatie van stadium III melanoom. Dit wordt vergeleken met een van de standaard behandelingen waarbij nivolumab na de operatie wordt gegeven. Daarnaast worden er vragenlijsten afgenomen om de kwaliteit van leven te onderzoeken in beide groepen.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label twee-armige gerandomiseerde fase 3-studie met 420 stadium III (≤ 3 resecteerbare in-transit metastasen toegestaan) cutane of onbekende primaire melanoompatiënten. Patiënten zullen 1: 1 worden gerandomiseerd om ofwel 2 cycli neoadjuvant ipilimumab 80 mg + nivolumab 240 mg elke 3 weken gevolgd door een totale lymfklierdissectie (TLND) en, indien van toepassing, resectie van in-transit metastasen (arm A) versus standaard vooraf TLND +/- resectie van in-transit metastasen gevolgd door 12 cycli adjuvante nivolumab 480 mg elke 4 weken (arm B). Patiënten die gedeeltelijk of geen pathologische respons bereiken in arm A zullen gedurende 46 weken ook adjuvante nivolumab 480 mg elke 4 weken krijgen. In het geval van BRAF V600E / K-mutatiepositiviteit, zullen patiënten uit arm A die geen pathologische respons bereiken, worden behandeld met adjuvante dabrafenib plus trametinib. Patiënten zullen in het onderzoek in beide armen worden behandeld tot progressie van het melanoom tot pre-operatieve ziekte in stadium III of stadium IV, terugkeer van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van de toestemming van de patiënt of tot het einde van de onderzoeksbehandeling.

Patiënten zullen worden gestratificeerd op basis van BRAF-status, continent en de aan- / afwezigheid van transitmetastasen. Na 60 gebeurtenissen wordt een tussentijdse analyse uitgevoerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Wanneer uit het geschiktheidsonderzoek blijkt dat u kunt deelnemen aan dit onderzoek, wordt er gestart met de behandeling. Voor dit onderzoek maken we 2 groepen: • Groep A: De mensen in deze groep krijgen neoadjuvante behandeling met 2 kuren ipilimumab en nivolumab voorafgaand aan de operatie. • Groep B (standaardbehandeling): De mensen in deze groep krijgen adjuvante behandeling met 12 kuren nivolumab na de operatie. Loting bepaalt in welke groep u komt en welke behandeling u krijgt. U, de onderzoeker en uw behandelteam weten in welke groep u zit. Er wordt geen placebo gegeven. Groep A: U krijgt 2 keer, met 3 weken ertussen, een infuus met nivolumab (240mg) en een infuus met ipilimumab (80mg) toegediend. U krijgt eerst nivolumab toegediend en daarna ipilimumab. De toediening van elk middel duurt de eerste keer ongeveer 60 minuten, met 30 minuten rusttijd tussen beide middelen, en een uur observatie na toediening. In totaal ongeveer 3,5 uur. De tweede keer duurt de toediening van elk middel 30 minuten, met 30 minuten rusttijd tussen beide middelen, en 30 minuten observatie na toediening. In totaal ongeveer 2 uur. Optioneel kunnen tumor biopsies afgenomen worden (4x 14g: 2x fresh frozen, 1x FFPE, 1x voor tumor fragmenten (bevroren in DMSO) of nog een fresh frozen monster) in week 2 (+/- 3 dagen) voor translationeel onderzoek. Ongeveer zes weken nadat u het eerste infuus heeft gekregen, ondergaat u een CT-scan waarbij gekeken wordt hoe uw tumor reageert op de behandeling. Daarna zullen alle lymfeklieren uit het gebied waarin de lymfeklier met de uitzaaiingen zich bevindt, verwijderd worden door middel van een operatie. Deze operatie vindt plaats onder algehele narcose. De patholoog zal de lymfeklieren onderzoeken om te bepalen of uw tumor gereageerd heeft op de behandeling. Aan de hand van de uitslag van onderzoek van de patholoog wordt besloten wat u hierna voor behandeling krijgt. Het volgende is mogelijk: - Uw tumor heeft goed gereageerd op de behandeling (0-10% levende tumorcellen over): Dan stopt de behandeling en komt u alleen nog voor controles naar het ziekenhuis. - Uw tumor heeft helaas alleen gedeeltelijk of niet goed gereageerd op de behandeling (meer dan 10% levende tumorcellen over). U krijgt dan een van de volgende behandelingen 1. U wordt behandeld met nivolumab 480mg elke 4 weken, totaal 11 kuren De nivolumab wordt na de operatie niet meer gecombineerd met ipilimumab. 2. Indien uw tumor een BRAF-mutatie bevat (een verandering in het BRAF eiwit in sommige melanomen, waar doelgerichte therapie op aan kan grijpen), zal u worden behandeld met de combinatie dabrafenib en trametinib tabletten (in plaats van nivolumab). Dabrafenib (150mg) tabletten neemt u tweemaal per dag en trametinib (2mg) tabletten neemt u eenmaal per dag in. Het is mogelijk dat de behandeling wordt gecombineerd met radiotherapie (bestraling van het operatiegebied). Uw arts zal u daar meer over vertellen. Groep B (de standaard behandeling): U ondergaat een operatie waarbij alle lymfeklieren, uit het gebied waarin de lymfeklier met de uitzaaiingen zich bevindt, verwijderd worden. Deze operatie vindt plaats onder algehele narcose. 3 en 6 weken na de operatie komt u voor controle naar het ziekenhuis. Uw lichamelijke conditie wordt dan onderzocht, ook wordt er bloed afgenomen. Tussen 6 en 12 weken na de operatie start de adjuvante behandeling. U krijgt 12 keer, met 4 weken ertussen, een infuus met nivolumab (480mg) toegediend. De eerste keer duurt de toediening van het middel 60 minuten met 60 minuten observatie tijd. Hierna wordt de nivolumab in 30 minuten toegediend. Na de tweede kuur is er nog 30 minuten observatie tijd, daarna niet meer. Het is mogelijk dat de behandeling wordt gecombineerd met radiotherapie (bestraling van het operatiegebied). Vooraf aan iedere kuur komt u ter controle en voor de behandeling van eventuele bijwerkingen langs bij uw arts of verpleegkundig specialist. Uw lichamelijke conditie wordt dan onderzocht, ook wordt er bloed afgenomen. Daarna komt u gedurende 2 jaar elke 12 weken voor controles naar het ziekenhuis. Hierna komt u tot 5 jaar na start van

behandeling in de studie voor controles, zoals dat in Nederland standaard is voor uw ziekte.

Inschatting van belasting en risico

De behandeling is afhankelijk van de groep waarin de patient behandeld wordt ongeveer 12 weken tot een jaar. Na de behandeling blijft de patient tot 3 jaar onder controle binnen dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Mannen en vrouwen, tenminste 16 jaar oud;

- World Health Organization (WHO) Performance Status 0 of 1;
- Cytologisch of histologisch bevestigde resecteerbare stadium III melanoom van huid- of onbekende origine met een of meer macroscopische lymfeklier metastases (klinisch detecteerbaar), die gebiopteerd kunnen worden en een maximum van additionele resectabele metastases dat kan bevestigd worden en een maximum van 3 additionele resectabele metastases in-transit. Een gelijktijdig resecteerbaar primair melanoom is toegestaan. Klinisch detecteerbare lymfeklieren worden gedefinieerd als
 - o een voelbare klier, bevestigd als melanoom door patholoog, of;
 - o een niet voelbare maar vergrote lymfeklier volgens RECISTv1.1 (minstens 15 mm in korste doorsnee), bevestigd als melanoom door patholoog, of;
 - o een PET scan positieve lymfeklier van illekeurige grootte bevestigd als melanoom door de patholoog;
- Geen andere maligniteiten, behalve adequaat behandelde en met kanker gerelateerde levensverwachting van meer dan 5 jaar;
- Geen eerdere immuuntherapie gericht op CTLA-4, PD-1, PD-L1 of LAG-3;
- Geen eerder doelgerichte therapie gericht op BRAF en/of MEK;
- Geen immuunsupprimerende medicatie 6 maanden voorafgaand aan de studie inclusie (steroiden equivalent aan prednisolone ≤ 10 mg zijn toegestaan);
- Screenings laboratorium waarden moeten tegemoet komen aan de volgende criteria: WBC $\geq 2.0 \times 10^9/L$, neutrophils $\geq 1.5 \times 10^9/L$, platelets $\geq 100 \times 10^9/L$, hemoglobine ≥ 5.5 mmol/L, creatinine $\leq 1.5 \times$ upper limit of normal (ULN), AST $\leq 1.5 \times$ ULN, ALT $\leq 1.5 \times$ ULN, bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN (except for subjects with Gilbert syndrome who must have a total bilirubin < 3.0 mg/dL);
- LDH level $< 1.5 \times$ ULN;
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten contraceptie methode(s) gebruiken met een betrouwbaarheid van $> 99\%$ per jaar als deze consistent en correct gebruikt worden om zwangerschap te voorkomen tijdens en tot 23 weken na het laatste ipilimumab + nivolumab infuus;
- Seksueel actieve mannen in de vruchtbare levensfase hoeven geen contraceptie methode(s) te gebruiken tijdens behandeling met nivolumab en/of ipilimumab, maar moeten passende contraceptie methode(s) gebruiken - ofwel methodes met een risico op totstandkoming van een zwangerschap van $< 1\%$ per jaar als deze consistent en correct gebruikt worden - om zwangerschap tijdens en tot 17 weken na de laatste dabrafenib + trametinib toediening te voorkomen.
- Patient gewillig en bekwaam is de voorwaarden uit het protocol te begrijpen en zich wil schikken in het behandelingschema, geagendeerde visites, elektronische patiënt uitkomst rapportage, tumor biopsen, en extra bloedafnames tijdens screening in geval van terugval, en alle andere studievoorwaarden;
- Patient het Informed Consent document heeft getekend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Naar andere lichaamsdelen gemetastaseerd melanoom;

- Uvea / oculair of mucosaal melanoom;
- Personen met een actieve auto-immuunziekte of een gedocumenteerde voorgeschiedenis van auto-immuunziekte of voorgeschiedenis van syndroom waarvoor systemische steroïden of immunosuppressiva nodig waren. Personen met vitiligo, personen die astma / atopie in de kindertijd gehad hebben en wat nu geen rol meer speelt, diabetes mellitus type I, resterende hypothyreoïdie als gevolg van auto-immune thyroïditis waarvoor alleen hormoon nodig is, huidaandoeningen (zoals vitiligo, psoriasis of alopecia) die geen systemische behandeling nodig hebben, mogen deelnemen;
- Eerdere radiotherapie; gericht op de aangedane klier regio(nen);
- Proefpersonen worden uitgesloten als ze positief testen op hepatitis B-virus-oppervlakte-antigeen (HBsAg) of hepatitis C-virus ribonucleïnezuur (HCV-antilichaam), wat wijst op een acute of chronische infectie. Onderwerpen die worden behandeld en die ten minste één jaar HCV-vrij zijn, mogen deelnemen;
- Proefpersonen zullen worden uitgesloten als ze een voorgeschiedenis hebben van positieve testen op het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of bekend verworven immunodeficiëntiesyndroom (AIDS);
- Personen met een voorgeschiedenis van allergie voor het bestuderen van geneesmiddelcomponenten of een voorgeschiedenis van ernstige overgevoelighedsreacties op monoklonale antilichamen.
- proefpersonen met onderliggende medische aandoeningen of actieve infectie die, naar de mening van de onderzoeker, de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel gevaarlijk maken of de interpretatie van toxiciteit of ongewenste voorvallen onduidelijk maken;
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven;
- Gelijktijdige medische aandoening die het gebruik van immunosuppressieve medicatie of immunosuppressieve doses systemische of resorbeerbare topische corticosteroïden > 10 mg prednisolon per dag equivalent vereist;
- Gebruik van andere onderzoeksgeneesmiddelen vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel 30 dagen of 5 halftijden vóór opname van het onderzoek;
- psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheden die de naleving van het studieprotocol en het follow-upschema mogelijk belemmeren; deze voorwaarden dienen met de proefpersoon te worden besproken alvorens zich in de proef te registreren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	12-08-2021
Aantal proefpersonen:	150
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:	01-06-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2023
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
CTIS	CTIS2024-513519-28-00
EudraCT	EUCTR2021-001492-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04949113
CCMO	NL76979.031.21