

Een gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek naar adjuvante immunotherapie van bempegaldesleukin in combinatie met nivolumab in vergelijking met nivolumab na complete resectie van melanoom bij patiënten met hoog risico op terugval (PIVOT-12).

Gepubliceerd: 13-08-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

De primaire doelstelling is het vergelijken van de werkzaamheid, zoals gemeten met ziektevrije overleving (recurrence-free survival, RFS) door een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (blinded independent central review, BICR), van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55317

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PIVOT-12

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Pigmentatiestoornissen

Synoniemen aandoening

huidkanker, Melanoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nektar Therapeutics

Overige ondersteuning: Nektar Therapeutics en Bristol-Myers Squibb.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adjuvante immunotherapie, Beppegaldesleukin, Hoog risico op terugval, Resectie Melanoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling is:

het vergelijken van de werkzaamheid, zoals gemeten met ziektevrije overleving (recurrence-free survival, RFS) door een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (blinded independent central review, BICR), van bepegaldesleukin plus nivolumab versus nivolumab bij patiënten met volledig geresecteerd stadium IIIA (lymfeklier [lymph node, LN] metastase > 1 mm) stadium IIIB/C/D of stadium IV (American Joint Committee on Cancer [AJCC] 8ste editie) huidmelanoom zonder bewijs van ziekte (no evidence of disease, NED) die een hoog risico hebben op recidief.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen zijn:

- Het vergelijken van de totale overleving (overall survival, OS) van bepegaldesleukin plus nivolumab versus nivolumab, bij patiënten met volledig geresecteerd stadium IIIA (LN-metastase > 1 mm) stadium IIIB/C/D of stadium IV NED-melanoom

- Het beoordelen van afgelegen metastase-vrije overleving (distant metastasis-free survival, DMFS) door de onderzoeker, bij patiënten met stadium IIIA (LN-metastase > 1 mm) of IIIB/C/D-melanoom, bij toetreding tot het onderzoek
- Het beoordelen van de algemene veiligheid en verdraagbaarheid van bempegaldesleukin plus nivolumab vergeleken met nivolumab bij de onderzoekspatiënten
- Het beschrijven van veranderingen in door de patiënt gemelde resultaten (patient-reported outcomes, PRO*s) zoals beoordeeld met de algemene gezondheid/kwaliteit van leven vragenlijst (global health/quality of life, GH/QoL) en het lichamelijk functioneren op de subschalen met 30 items van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)
- Het beoordelen van het verband tussen expressiestatus van geprogrammeerd celdood ligand 1 (PD-L1) en RFS volgens BICR
- Het beoordelen van de werkzaamheid, zoals gemeten met RFS door de onderzoeker van bempegaldesleukin plus nivolumab vergeleken met nivolumab, bij patiënten met volledig gereseceerd stadium IIIA (LN-metastase > 1 mm) stadium IIIB/C/D of stadium IV NED-melanoom

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bempegaldesleukin (NKTR-214) is een prodrug van een geconjugeerde immunotherapie tegen kanker cytokine dat zijn biologische activiteit uitoefent

door zich te binden aan de IL-2-receptor en daaropvolgende activering van effector T-cellen. Als een gepegyleerd menselijk recombinant IL-2-molecuul van aldesleukine, met ongeveer zes afneembare polyethyleenglycol (PEG) -ketens, kan bempegaldesleukin gemakkelijk toegediend worden in de polikliniek met behulp van een antilichaamachtig doseringsschema. Het is farmacologisch geclassificeerd als een immunostimulerend interleukine cytokine.

De immunogene eigenschappen van bempegaldesleukin bij de inductie van tumorinfiltrerende lymfocyten en opregulatie van de PD-1 / PD-L1-as, maakt bempegaldesleukin een potentieel veelbelovende combinatietherapie voor gebruik met checkpoint-remmers die de PD-1 / PD-L1-route binden en remmen. Bovendien overlapt het bijwerkingenprofiel van bempegaldesleukin over het algemeen niet met die van checkpointremmers, wat het gebruik van bempegaldesleukine verder ondersteunt als een potentieel complementaire combinatiepartner met checkpointremmers.

Zie protocol voor meer details over eerdere proeven

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het vergelijken van de werkzaamheid, zoals gemeten met ziektevrije overleving (recurrence-free survival, RFS) door een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (blinded independent central review, BICR), van bempegaldesleukin plus nivolumab versus nivolumab bij patiënten met volledig geresecedeerd stadium IIIA (lymfeklier [lymph node, LN] metastase > 1 mm) stadium IIIB/C/D of stadium IV (American Joint Committee on Cancer [AJCC] 8ste editie) huidmelanoom zonder bewijs van ziekte (no evidence of disease, NED) die een hoog risico hebben op recidief.

De secundaire doelstellingen zijn:

- Het vergelijken van de totale overleving (overall survival, OS) van bempegaldesleukin plus nivolumab versus nivolumab, bij patiënten met volledig geresecedeerd stadium IIIA (LN-metastase > 1 mm) stadium IIIB/C/D of stadium IV NED-melanoom
- Het beoordelen van afgelegen metastase-vrije overleving (distant metastasis-free survival, DMFS) door de onderzoeker, bij patiënten met stadium IIIA (LN-metastase > 1 mm) of IIIB/C/D-melanoom, bij toetreding tot het onderzoek
- Het beoordelen van de algemene veiligheid en verdraagbaarheid van bempegaldesleukin plus nivolumab vergeleken met nivolumab bij de onderzoekspatiënten
- Het beschrijven van veranderingen in door de patiënt gemelde resultaten (patient-reported outcomes, PRO*s) zoals beoordeeld met de algemene gezondheid/kwaliteit van leven vragenlijst (global health/quality of life, GH/QoL) en het lichamelijk functioneren op de subschalen met 30 items van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life

Questionnaire (EORTC QLQ-C30)

- Het beoordelen van het verband tussen expressiestatus van geprogrammeerd celdood ligand 1 (PD-L1) en RFS volgens BICR
- Het beoordelen van de werkzaamheid, zoals gemeten met RFS door de onderzoeker van bimegalidesleukin plus nivolumab vergeleken met nivolumab, bij patiënten met volledig geresecteerd stadium IIIA (LN-metastase > 1 mm) stadium IIIB/C/D of stadium IV NED-melanoom

Onderzoeksofzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, open-label, fase 3 onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van bimegalidesleukin plus nivolumab vergeleken met nivolumab, na volledige resectie van melanoom bij patiënten met een hoog risico op recidief. Patiënten worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar één van de volgende behandelingsgroepen:

- Groep A: bimegalidesleukin plus nivolumab elke 3 weken (q3w)
- Groep B: nivolumab monotherapie elke 4 weken (q4w)

De randomisatie wordt gestratificeerd op basis van:

- PD-L1-status volgens Dako PD-L1 PharmDx 28 8 bepaling: PD-L1 $\geq 1\%$ vs. PD-L1 $< 1\%$ vs. onbepaald/niet-beoordeelbaar

Opmerking: PD-L1 onbepaald/niet-beoordeelbaar wordt beperkt tot maximaal 25% van de totale patiëntenpopulatie

- Stadium: IIIA (LN-metastasen > 1 mm) /IIIB vs. IIIC vs. IIID/IV

Patiënten worden gedurende ongeveer 1 jaar behandeld (maximaal 17 cycli voor groep A en 13 cycli voor groep B) of tot recidief van de ziekte, overlijden, onaanvaardbare toxiciteit, besluit van de onderzoeker om de behandeling stop te zetten, besluit van de patiënt om de behandeling stop te zetten of intrekking van de toestemming voor het onderzoek, patiënt is onbereikbaar voor opvolging of beslissing van de sponsor van het onderzoek om het onderzoek te beëindigen, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Beoordelingen van de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek (PK), immunogeniciteit en biomarkers worden uitgevoerd tijdens de behandeling, zoals weergegeven in het Activiteitschema tijdens de behandeling (Tabel 2 voor groep A; Tabel 3 voor groep B).

Patiënten ondergaan follow-up bezoeken voor de veiligheid gedurende 100 (± 7) dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling en beeldvormingsbeoordelingen gedurende maximaal 5 jaar na de randomisatie (Tabel 4). Patiënten worden opgevolgd voor overleving tot overlijden, intrekking van de toestemming voor alle verdere onderzoeksbeoordelingen waaronder follow-up voor overleving, de patiënt onbereikbaar is voor follow up of het onderzoek door de sponsor wordt beëindigd.

Het einde van onderzoek is niet meer dan 5 jaar vanaf de randomisatie van de laatste patiënt of het besluit van de sponsor om het onderzoek te beëindigen, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek omvat een screeningsperiode, een behandelperiode en een follow-upperiode. Patiënten krijgen de een van de volgende behandelingen: • Arm A: NKTR-214 0,006 mg/kg IV en nivolumab 360 mg IV q3w (op dag 1 van elke cyclus van 3 weken) of 4.5 mg/kg IV q3w voor patiënten < 40 kg. • Arm B: Nivolumab 480 mg IV q4w (op dag 1 van elke cyclus van 4 weken) of 6.0 mg/kg IV q4w voor patiënten < 40 kg. Screening: Patiënten geven schriftelijk geïnformeerde toestemming voor deelname aan het onderzoek vóór het uitvoeren van in het protocol vastgelegde procedures of beoordelingen die niet beschouwd worden als zijnde onderdeel van de standaard patiëntenzorg. Voor adolescente patiënten die niet in staat zijn om schriftelijke toestemming te geven, in overeenstemming met de plaatselijke regelgeving, moeten één of beide ouders, een voogd of een wettelijke vertegenwoordiger worden geïnformeerd over de onderzoeksprocedures en moet toestemming geven worden door het voor het onderzoek goedgekeurde ICF te ondertekenen, voorafgaand aan deelname aan het klinisch onderzoek. Behandelperiode Na de screening en bevestiging van de geschiktheid van een patiënt, worden patiënten met behulp van het IRT-systeem gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar groep A (bempegaldesleukin in combinatie met nivolumab) of groep B (alleen nivolumab). De patiënt moet de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling krijgen binnen 5 kalenderdagen na de randomisatie. Patiënten worden gedurende ongeveer maximaal 1 jaar behandeld (maximaal 17 cycli voor groep A en 13 cycli voor groep B) of tot recidief van de ziekte, overlijden, onaanvaardbare toxiciteit, besluit van de onderzoeker om de behandeling stop te zetten, besluit van de patiënt om de behandeling stop te zetten of intrekking van de toestemming voor het onderzoek, patiënt is onbereikbaar voor opvolging of beslissing van de sponsor van het onderzoek om het onderzoek te beëindigen. De onderzoeksbehandeling wordt q3w (groep A) of q4w (groep B) toegediend en patiënten moeten ongeveer 3 keer per maand de kliniek bezoeken voor de toediening van de dosis en/of onderzoeksbeoordelingen (zie Tabel 2 voor groep A en Tabel 3 voor groep B voor meer informatie). Follow-up periode: Langetermijnfollow-up bestaat uit 2 follow-upbezoeken voor de veiligheid en een follow-upbezoek voor overleving. Langetermijnfollow up wordt voortgezet tot de patiënt zijn/haar toestemming intrekt, overlijdt of onbereikbaar is voor opvolging of tot de sponsor het onderzoek beëindigt. Meer informatie wordt verzameld over aanvullende opvolgende kankerbehandelingen, zoals kuur, setting van de kuur, behandelingslijn, start- en einddatum van elke kuur, beste respons op de kuur en datum van progressie na de volgende behandelingslijn.

Inschatting van belasting en risico

Bempegaldesleukin werd over het algemeen goed verdragen in de klinische onderzoeken die tot nu toe zijn uitgevoerd, zowel als monotherapie als in combinatie met nivolumab, met veelbelovend bewijs van klinische werkzaamheid en een mogelijk gunstig baten-risicoprofiel. Bempegaldesleukin werd veilig toegediend in een poliklinische setting, ondersteund door passende klinische controle.

Hypotensie werd gekenmerkt als een geïdentificeerd risico van bempegaldesleukin en kan effectief worden verminderd met behulp van profylaxe- en

hydratatierichtlijnen. Andere risico's die samenhangen met bempegaldesleukin omvatten cytokine gerelateerde toxiciteiten (bijv. griepachtige symptomen, huiduitslag, jeuk, vermoeidheid, verhoogde levertransaminasen en verhoogde creatinine), infuusgerelateerde reacties, schildklierafwijkingen, eosinofiele stoornis en artralgie; deze bijwerkingen zijn doorgaans licht of matig van ernst en kunnen worden gecontroleerd en behandeld in een klinische setting. Gevallen van schildklierafwijkingen (hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, thyroïditis), dermatitis, pneumonitis, hepatitis, myocarditis, myositis/myasthenie gravis en vitiligo/hypopigmentatie in overeenstemming met immuungemedieerd mechanisme werden waargenomen bij patiënten die bempegaldesleukin kregen in combinatie met nivolumab, maar er is geen bewijs dat bempegaldesleukin de frequentie en ernst verhoogt van immuungemedieerde bijwerkingen die samenhangen met nivolumab, met de beperking van kleine steekproefgrootte en relatief korte duur van de behandeling voor de met bempegaldesleukin behandelde patiënten.

De voortdurende ontwikkeling van bempegaldesleukin in combinatie met nivolumab voor de behandeling van diverse vormen van kanker is gerechtvaardigd gebaseerd op een gunstige baten-risicoprofiel. Het bemoedigend hanteerbaar en over het algemeen niet-overlappend toxiciteitsprofiel van de combinatie van bempegaldesleukin en nivolumab, samen met het klinisch bewijs van werkzaamheid van deze combinatie voor melanomen en het aangetoonde belang van bijkomende behandelingsopties voor patiënten met gereseceerd melanoom met een hoog risico op recidief, wijzen op een positieve baten-risicoverhouding voor dit onderzoek in de adjuvante setting.

Contactpersonen

Publiek

Nektar Therapeutics

Mission Bay Boulevard South 455
San Francisco CA 94158
US

Wetenschappelijk

Nektar Therapeutics

Mission Bay Boulevard South 455
San Francisco CA 94158
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Geven van schriftelijke toestemming voor deelname aan het onderzoek en het opvolgen van de onderzoeksprocedures. De onderzoeker neemt de verantwoordelijkheid op zich om ervoor te zorgen dat alle kwetsbare patiënten worden beschermd en vrijwillig deelnemen in een omgeving die vrij is van dwang of ongepaste invloed. (Zie hoofdstuk *1.4 voor meer informatie over het verkrijgen van geïnformeerde toestemming bij adolescentie patiënten.)
2. Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 18 jaar of ouder op het moment van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier (informed consent form, ICF) (18 jaar of ouder waar plaatselijke regelgeving of het beleid van de instelling deelname van patiënten < 18 jaar niet toestaat).
3. Patiënten moeten een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus van 0 of 1 hebben ($\geq$ 17 jaar oud)/Lansky Performance Score $\geq$ 80% (12 tot en met 16 jaar) (voor meer informatie, zie Appendix 3).
4. Histologisch bevestigd stadium IIIA (LN-metastase $>$ 1 mm [d.w.z. ten minste één LN-metastase van $>$ 1 mm als grootste diameter]), IIIB/C/D of IV (M1a/b/c/d) huidmelanoom volgens AJCC (8ste editie) bij toetreding tot het onderzoek, die volledig chirurgisch is verwijderd binnen 12 weken voorafgaand aan de randomisatie. Patiënten met in transit of microsatelliet ziekte worden toegestaan als de aandoening volledig chirurgisch is verwijderd. Patiënten moeten chirurgisch vrij van ziekte zijn, met gedocumenteerde negatieve chirurgische marges, indien van toepassing. (Zie hoofdstuk *1.4 voor meer informatie over minimale documentatievereisten en Appendix 2 voor de definities

van de AJCC 8ste editie van TNM en staging.)

5. Eerder behandelde metastasen van het centrale zenuwstelsel (CZS) moeten bewijs bij magnetische resonantiebeeldvorming (magnetic resonance imaging, MRI) hebben van geen recidief gedurende ten minste 4 weken na de behandeling. Proefpersonen mogen geen immunosuppressieve doses van systemische steroiden (> 10 mg/dag of equivalent) hebben gekregen gedurende ten minste 14 dagen voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel en moeten weer op de neurologische uitgangswaarde van na de operatie zijn teruggekeerd. (De 4-weekse stabiliteitsperiode wordt gemeten na voltooiing van de neurologische interventies [d.w.z. operatie en/of bestraling].) (Opmerking: leptomeningitis wordt uitgesloten.)

6. Naast neurochirurgie voor de behandeling van metastasen in het CZS, is adjuvante bestraling na de resectie van CZS-metastase toegestaan. Immunosuppressieve doses systemische steroiden (doses ≥ 10 mg/dag prednison of equivalent) moeten minimaal 14 dagen vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel worden gestopt.

7. Tumorweefsel van een biopsie of weggesneden ziekte moet aan het centrale laboratorium worden verstrekt voor analyse van de PD-L1-status. Moet classificatie van PD-L1-expressie hebben ($\geq 1\%$, $< 1\%$, onbepaald of niet-beoordeelbaar) voorafgaand aan de randomisatie.

8. De ziektevrije status gedocumenteerd met een volledig lichamelijk onderzoek en beeldvormingsonderzoeken, binnen 28 dagen voorafgaand aan de randomisatie (zie Tabel 1 voor meer informatie over de vereiste beoordelingen).

9. Aangetoonde toereikende orgaanfunctie, zoals hieronder gedefinieerd:

- a. aantal witte bloedcellen $\geq 2000/\mu\text{l}$
- b. absoluut aantal neutrofielen $\geq 1500/\mu\text{l}$ ($1.5 \times 10^9/\text{l}$)
- c. hemoglobine ≥ 9.0 g/dl (90 g/l)
- d. aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$
- e. totale bilirubine $\leq 1,5 \times$ de bovenlimiet van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN) (behalve patiënten met syndroom van Gilbert, die moeten een totaal bilirubinegehalte van $< 3,0$ mg/dl hebben)
- f. alanine-aminotransferase (ALT) $\leq 3 \times$ ULN
- g. aspartaat-aminotransferase (AST) $\leq 3 \times$ ULN
- h. serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ ULN ($133 \mu\text{mol/l}$) OF een berekende creatinineklaring van ≥ 50 ml/min (volgens de Cockcroft-Gault formule en daadwerkelijk lichaamsgewicht)

10. Een gedocumenteerde linkerventrieklejectiefractie (left ventricular ejection fraction, LVEF) $> 45\%$ volgens standaard echocardiogram of test met een multigated acquisition (MUGA)-scan.

11. Reproductieve status

- a. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest op serum of urine hebben (minimale gevoeligheid 25 IE/l of vergelijkbare eenheden van humaan chorionisch gonadotropine [HCG]), binnen 14 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling.
- b. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven.
- c. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten instemmen met het opvolgen van de instructies voor de anticonceptiemethode(n) gedurende de duur van de onderzoeksbehandeling en gedurende 5 maanden na voltooiing van de behandeling met bimegalidesleukin en/of nivolumab. Vrouwen moeten adequate anticonceptiemethode(n) gebruiken, zoals beschreven in Appendix 4. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die ononderbroken niet heteroseksueel actief zijn, zijn vrijgesteld van de vereisten voor anticonceptie en moeten nog steeds zwangerschapstests ondergaan, zoals beschreven in dit hoofdstuk.
- d. Mannen die seksueel actief zijn met vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten instemmen met het opvolgen van de instructies voor de anticonceptiemethode(n) gedurende de duur van de onderzoeksbehandeling(en) en gedurende 7 maanden na voltooiing van de behandeling met bimegalidesleukin en/of nivolumab. Daarnaast moeten mannelijke patiënten bereid zijn geen sperma te doneren gedurende deze periode (Appendix 4).

12. Patiënten moeten in staat en bereid zijn om het schema van onderzoeksbezoeken en de onderzoeksprocedures op te volgen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gebruik van een experimenteel middel of een experimenteel hulpmiddel binnen 28 dagen vóór de randomisatie.
2. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, die van plan zijn zwanger te worden of die een positieve zwangerschapstest op serum of urine hebben.
3. Voorgeschiedenis van oculair/uveaal melanoom of mucosaal melanoom.
4. Actieve, gekende of vermoede auto-immuunziekte. Patiënten met diabetes mellitus type I, hypothyreoïdie die enkel hormoonsubstitutie vereist, huidaandoeningen (zoals vitiligo, psoriasis of alopecia) die geen systemische behandeling vereisen, of aandoeningen waarvan niet verwacht wordt dat ze zonder externe trigger terugkeren, mogen ingeschreven worden.
5. Aandoening waarvoor een systemische behandeling met ofwel corticosteroïden (> 10 mg prednison eenmaal daags of equivalent) of andere immunosuppressiva nodig is in de 14 dagen voorafgaand aan de randomisatie. Geïnhaleerde of topische steroïden en steroïdedoses ter vervanging van hormonen van de bijnier

> 10 mg prednison per eenmaal daags of equivalent, zijn toegestaan in de afwezigheid van actieve auto-immuunziekte.

6. Eerdere behandeling voor melanoom. Uitzonderingen zijn onder meer een operatie voor de melanoom laesie(s) en/of adjuvante bestralingstherapie voor CZS-laesies, ten minste 28 dagen voorafgaand aan de randomisatie. Patiënten moeten zijn hersteld van alle graad ≥ 2 bestralingsgerelateerde toxiciteiten.

7. Eerdere behandeling met interferon, talimogene laherparepvec (Imylgic®), op IL-2 gerichte behandeling, anti-PD-1-, anti PD L1-, anti PD L2-, anti-CD137- of anti-CTLA-4-antilichamen (waaronder ipilimumab of enig ander antilichaam of geneesmiddel dat zich specifiek richt zijn op T-celco stimulatie of checkpoint-routes).

8. Voorgeschiedenis van leptomeningitis.

9. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid of allergie voor bestanddelen van het onderzoeksgeneesmiddel (voor nivolumab, bempagaldesleukin of een van de hulpstoffen).

10. Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreacties op monoklonale antilichamen.

11. Eerdere maligniteit binnen de afgelopen 3 jaar behalve voor plaatselijk genezen tumoren die zichtbaar zijn genezen, zoals basaal- of plaveiselcelcarcinoom of eerder melanoom, oppervlakkige blaaskanker of carcinoom in situ van de prostaat, baarmoederhals of borsten. Neem contact op met de medische monitor voor andere mogelijke uitzonderingen.

12. Voorgeschiedenis van allogene stamceltransplantatie; voorgeschiedenis van transplantatie van een vast orgaan of weefsel, waarvoor systemische gebruik van immunosuppressiva nodig is.

13. Eerdere operatie waarvoor algemene verdoving nodig is, binnen 28 dagen vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling; operatie waardoor lokale verdoving/ruggenprik nodig is, binnen 72 uur vóór de eerste dosis.

14. Actieve infectie waarvoor systemische behandeling nodig is, binnen 14 dagen voorafgaand aan de randomisatie.

15. Voorgeschiedenis van idiopathische pulmonale fibrose (waaronder longontsteking), geneesmiddel geïnduceerde longontsteking, organiserende pneumonie (d.w.z. bronchiolitis obliterans, cryptogene organiserende pneumonie) of bewijs van actieve longontsteking op de CT-scan van de borst bij screening.

16. Een positief testresultaat voor hepatitis B-virus of hepatitis C-virus dat wijst op de aanwezigheid van virussen (bijv. positief voor hepatitis

B-oppervlakteantigeen [HBsAg, Australië-antigeen] of positief voor hepatitis C-antilichaam [anti-HCV] [behalve als HCV-RNA negatief is]).

17. Een positief testresultaat voor immunodeficiëntie of actief humaan immunodeficiëntievirus (HIV 1/2-antilichamen).

18. Verlengd Fridericia gecorrigeerd QT-interval (QTcF) bij de screening van > 450 ms voor mannen en > 470 ms voor vrouwen.

19. Bekende voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen, waaronder instabiele of verslechterende hartziekte, in de 12 maanden voorafgaand aan de screening, met inbegrip van maar niet beperkt tot de onderstaande:

- a. onstabiele angina of myocardinfarct
- b. transiënte ischemische aanval (TIA)/CVA
- c. congestief hartfalen (New York Heart Association klasse III of IV)
- d. klinisch significante aritmieën die niet onder controle zijn

20. > 2 antihypertensiva nodig voor de behandeling van hypertensie (inclusief diuretica). Patiënten met hypertensie moeten een stabiele antihypertensiebehandeling volgen gedurende de 14 dagen voorafgaand aan de randomisatie.

Opmerking: een antihypertensivum dat 2 geneesmiddelen onder één formule bevat, wordt geteld als 2 antihypertensiva (bijv. angiotensine-converterend-enzym [ACE] en diuretica, calciumkanaalblokkers en ACE-remmers).

21. Voorgeschiedenis van longembolie, diepe veneuze trombose of eerder klinisch significant veneus of non-CVA/TIA arteriële trombo-embolisch voorval (bijv. interne veneuze trombose van de halsslagader), binnen 3 maanden voorafgaand aan de randomisatie.

Opmerking: Patiënten met een voorgeschiedenis van een veneus of arterieel trombo-embolisch voorval moeten ten minste 2 weken voorafgaand aan de randomisatie asymptomatisch zijn en moeten een stabiele dosis therapeutische antistollingsmiddelen krijgen (bij voorkeur heparine met een laag moleculair gewicht [low molecular weight heparin, LMWH] of direct werkende orale antistollingsmiddelen [direct oral anticoagulation, DOAC]; zie hoofdstuk 5.14.3.3 voor meer informatie). Opmerking: tenzij er een nieuwe medische contra-indicatie wordt geobserveerd na dag 1 van cyclus 1, moet een patiënt met een voorgeschiedenis van een veneus of arterieel trombo-embolisch voorval bereid zijn om de therapeutische antistollingsmiddelen voort te zetten tijdens deelname aan de behandelingsfase van het onderzoek.

22. Patiënten met onvoldoende gecontroleerde bijnierinsufficiëntie.

23. Patiënten die levend/verzwakt vaccin hebben gekregen in de 30 dagen voorafgaand aan de randomisatie.

24. Bekend of huidig drugs- of alcoholmisbruik.

25. Krijgen verboden medicijnen in combinatie met de onderzoeksbehandelingen, zoals beschreven in de respectievelijke productbijsluiters, tenzij de medicatie gestopt werd in 7 dagen voorafgaand aan de randomisatie.

26. Enige aandoening, waaronder medische, emotionele, psychiatrische of logistieke aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt zou verhinderen om het protocol na te leven of die het risico verhoogt dat samenhangt met deelname aan het onderzoek of toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, of de interpretatie van veiligheidsresultaten verstoort (bijv. een aandoening die samenhangt met diarree of acute diverticulitis).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	05-02-2021
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	bempegaldesleukin (NKTR-214)
Generieke naam:	bempegaldesleukin (NKTR-214)
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo

Generieke naam: Nivolumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-08-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-11-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-02-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-02-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-04-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-06-2021
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2020-000917-34-NL
CCMO	NL74477.028.20
Ander register	US IND nro 125471

Resultaten

Einddatum onderzoek:	19-04-2022
Datum resultaten gemeld:	02-03-2023
Totaal aantal deelnemers:	12

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

24-02-2023