

Fase 1/2 farmacokinetiek onderzoek van een subcutane formulering van nivolumab monotherapie in verschillende tumoren

Gepubliceerd: 05-02-2019 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503554-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De primaire doelstelling van het onderzoek is het beschrijven van de farmacokinetiek van nivolumab (hoe snel het door het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55364

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA209-8KX

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Gemetastaseerd melanoom, leverkanker en darmkanker (MSI-H/dMMR), nierkanker, niet-kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetiek, Gemetastaseerde tumoren, Nivolumab, Onderhuidse injectie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling van het onderzoek is de farmacokinetiek van subcutaan toegediend nivolumab met of zonder rHuPH20 te beschrijven.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn het veiligheidsprofiel van subcutaan toegediend nivolumab beoordelen door de incidentie te meten van de bijwerkingen (AE*s), ernstige bijwerkingen (SAE*s), bijwerkingen die leiden tot stopzetting, overlijden en afwijkende labwaarden. Tijdens dit onderzoek wordt eveneens de incidentie beoordeeld van bijwerkingen in de MedDRA-klasse van anafylactische reacties en de specifieke bijwerkingencategorie overgevoeligheid/infusie door te analyseren welke bijwerkingen plaatsvinden binnen 2 dagen na toediening van het onderzoeksmiddel.

Een andere secundaire doelstelling is het beoordelen van de immunogeniciteit van nivolumab door het vaststellen van de incidentie van anti-nivolumab antilichamen en neutraliserende antilichamen (indien van toepassing).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

BMS onderzoekt de mogelijkheden om het gebruik van nivolumab te verbeteren en om tegemoet te komen aan de behoeften van patiënten en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Momenteel wordt de behandeling met nivolumab monotherapie toegediend via een intraveneus infuus. Als alternatief voor een intraveneus infuus is BMS een subcutane (SC) vorm van nivolumab aan het ontwikkelen met rHuPH20, een hyaluronidase-enzym dat de permeatie van subcutaan toegediende vloeistoffen verbetert, zodat de toedieningstijd van nivolumab significant wordt verkort en de toegankelijkheid tot de behandeling wordt verbeterd. Een subcutane dosering met een vaste dosis van een biologisch geneesmiddel biedt diverse potentiële voordelen voor zorgverleners, waaronder minder doseringsfouten, minder tijd nodig voor het bereiden en toedienen van het geneesmiddel en een afname van de bedbezetting op de dagbehandeling. In het huidige onderzoek worden verschillende doseringen van nivolumab onderzocht en wordt informatie verzameld over de farmacokinetiek en het veiligheidsprofiel van subcutaan toegediend nivolumab (BMS-986298). De gegevens die tijdens dit onderzoek worden verzameld, ondersteunen dosisselectie in een groter fase 3-onderzoek naar subcutaan toegediend nivolumab (BMS-986298).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503554-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De primaire doelstelling van het onderzoek is het beschrijven van de farmacokinetiek van nivolumab (hoe snel het door het lichaam wordt opgenomen) wanneer het onder de huid wordt geïnjecteerd (subcutaan) met of zonder rHuPH20. rHuPH20 is een enzym dat de absorptie van een subcutaan toegediende vloeistof (in dit geval nivolumab) kan doen toenemen.

De secundaire doelstelling van het onderzoek is het beoordelen van het veiligheidsprofiel van onder de huid geïnjecteerd (subcutaan) nivolumab en het beoordelen van het aantal bijwerkingen dat valt onder de categorie overgevoeligheid/infuus of anafylactische reactie en die binnen 2 dagen na toediening van het onderzoeksmiddel optreden. Tijdens het onderzoek wordt ook de immunogeniciteit van nivolumab beoordeeld.

Onderzoeksopzet

Onderzoek CA209-8KX is een multicenter, gerandomiseerd, open-label fase 1/2-onderzoek waarin de farmacokinetiek (primaire doelstelling) en het veiligheidsprofiel (secundaire doelstelling) wordt beoordeeld van subcutaan toegediend nivolumab met of zonder recombinant humaan hyaluronidase PH20 (rHuPH20) bij deelnemers met één van de volgende gevorderde of gemetastaseerde tumortypes: NSCLC, RCC, melanoom, HCC en MSI-H/dMMR CRC. In deel B, kunnen ook andere tumortypes worden overwogen. rHuPH20 verbetert de permeatie van subcutaan toegediende vloeistoffen, waardoor de toedieningsduur aanzienlijk

verbetert.

Het onderzoek is onderverdeeld in de volgende perioden: screening, behandeling (onderverdeeld in deel A, B, C en D en een vervolgperiode).

Nadat alle deelnemers in deel A en B een enkele dosis subcutaan toegediend nivolumab hebben gekregen, worden ze overgezet op intraveneus toegediend nivolumab totdat de dosis subcutane nivolumab is beoordeeld op basis van de farmacokinetiek en veiligheidsgegevens die zijn verzameld gedurende deel A en B (PN, 17 Dec 19: as per revised protocol 03: 1200 mg). Als dit is gebeurd, kunnen deelnemers aan deel A en B doorgaan naar deel C met de vastgestelde dosis nivolumab en rHuPH20. Deel D is open voor patiënten die niet in één van de eerdere groepen hebben deelgenomen.

De patiënten blijven deelnemen totdat hun ziekte verergert, de bijwerkingen onacceptabel worden, ze hun toestemming intrekken, de maximale behandelduur van 104 weken hebben afgerond of totdat het onderzoek wordt beëindigd. Voor elke deelnemer die niet in staat is om kuur 1 (subcutane onderzoeksbehandeling) en/of kuur 2 (intraveneus nivolumab) en de bloedafnames voor farmacokinetiek in deel A of B te voltooien, wordt een extra deelnemer gerandomiseerd.

De vervolgbezoeken aan het ziekenhuis vinden plaats op 30 en 100 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel. Nadat de eerste twee vervolgbezoeken zijn voltooid, wordt de overleving van de proefpersonen elke 3 maanden gevolgd tot maximaal 5 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen in deel A en B ontvangen een enkele dosis subcutaan toegediend nivolumab (720 mg of ≤ 960 mg elke 4 weken gevolgd door een intraveneus infuus met nivolumab (480 mg). De subcutaan toegediende nivolumab wordt gegeven met of zonder recombinant humaan hyaluronidase PH20 (rHuPH20). Nadat de optimale dosis subcutaan nivolumab is vastgesteld, kunnen de deelnemers aan deel A en B doorgaan naar deel C (PN, 17 Dec 19: as per revised protocol 03: 1200 mg). Deel D is open voor patiënten die niet aan een van de eerdere groepen hebben deelgenomen. De patiënten in deel C en D ontvangen elke 4 weken subcutaan nivolumab met hyaluronidase. Nivolumab en recombinant humaan hyaluronidase PH20 (rHuPH20) worden door de sponsor geleverd.

Inschatting van belasting en risico

In het kader van het onderzoek wordt van de patiënten verwacht dat ze meerdere bezoeken aan de kliniek afleggen, waar de volgende procedures worden verricht: lichamelijk onderzoek, meting van de vitale functies, bloedonderzoeken voor beoordeling van de veiligheid, zwangerschapstesten (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) en controle op bijwerkingen. Als er geen gearcheveerd tumorweefsel beschikbaar is of als het monster te lang geleden werd afgenomen (langer dan 1 jaar), dienen patiënten een biopsie te ondergaan om deel te kunnen nemen. Ook dienen patiënten om de 8 weken gedurende het eerste jaar en daarna elke 12 weken een radiografisch onderzoek te ondergaan van hun tumoren (CT of MRI) totdat ziekteprogressie optreedt of de behandeling wordt gestaakt,

afhankelijk van wat als laatste optreedt. Bij bepaalde bezoeken wordt voor onderzoeksdoeleinden (PK, immunogeniciteit en biomarkeronderzoeken) ook bloed afgenomen. De bezoekfrequentie en het aantal uitgevoerde procedures tijdens dit onderzoek worden gewoonlijk beschouwd als meer dan de standaardzorg. Deze procedures worden uitgevoerd door medisch opgeleide professionals en er wordt alles aan gedaan om de risico's of het ongemak voor de patiënt te beperken.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Utrecht 3528 BD
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
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)

- Histologisch of cytologisch bewijs van gevorderde (gemetastaseerde en/of niet-resecteerbare) vaste tumoren van één van de volgende tumortypes:
 - 1) Gemetastaseerd squameus of niet-squameus, niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)
 - 2) Gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom (RCC)
 - 3) Melanoom
 - 4) Levercelcarcinoom (HCC)
 - 5) Gemetastaseerde colorectale kanker (CRC) (MSI-H of dMMR)
- Meetbare ziekte volgens de criteria van RECIST versie 1.1
- ECOG-score van 0 of 1
- Eerdere radiotherapie moet minimaal 2 weken voor de toediening van de onderzoeksbehandeling zijn afgerond.
- De labwaarden van de screening moeten voldoen aan de protocolcriteria
- De huid op de buik moet vrij zijn van ziekten, aandoeningen en huidpigmentatie
- Deelnemers mogen geen systemische antikankerbehandeling hebben ontvangen na de datum dat het ingestuurde tumorweefsel is verkregen
- Er moet voor de patiënt geschikt tumorweefsel beschikbaar zijn zoals vermeld in de protocolvereisten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Actieve hersenmetastasen of leptomeningeale metastasen
- Oculair melanoom
- Actieve, bekende of vermoeden van auto-immuunziekte
- Aandoening waarvoor systemische behandeling nodig is met corticosteroïden of andere immunosuppressieve medicatie
- Eerdere actieve maligniteiten binnen de afgelopen 2 jaar
- Eerdere behandeling met antilichamen of geneesmiddelen die specifiek gericht zijn op co-stimulatie van T-cellen of op checkpointroutes
- Bekende geschiedenis van HIV of AIDS
- Positieve zwangerschapstest
- Borstvoeding geven
- Vaccins met levend/verzwakt virus binnen 30 dagen voorafgaand aan de start van het onderzoek
- LVEF < 50%
- Positieve uitslag voor HBV of HCV

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	02-07-2019
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BMS-986298
Generieke naam:	Nivolumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	rHuPH20
Generieke naam:	Enhance

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2019

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2023
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
CTIS	CTIS2023-503554-12-00
EudraCT	EUCTR2018-001585-42-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03656718
CCMO	NL68551.031.19