

Een verkennend onderzoek naar de biologische effecten en biomarkers van nivolumab in combinatie met ipilimumab bij proefpersonen die niet eerder zijn behandeld voor stadium IV of teruggekeerd niet kleincellige longkanker

Gepubliceerd: 11-06-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primaire doelstellingen - Evalueren van het verband tussen weefsel TMB/bloed TMB op baseline en de klinische werkzaamheid (objectief responspercentage) voor deelnemers in deel 2- Evalueren van de correlatie tussen weefsel TMB en bloed TMB op...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55382

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA209-592

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Niet kleincellig longkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ipilimumab, Niet eerder behandeld, Niet kleincellig longkanker, Nivolumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten

- De klinische werkzaamheid wordt gemeten aan de hand van het analyse-eindpunt, objectieve responspercentage (ORR). Het verband tussen ORR, weefsel TMB en bloed TMB op baseline wordt geëvalueerd met een logistisch regressiemodel.
- De correlatie tussen de weefsel TMB en bloed TMB bij baseline wordt geëvalueerd met de Spearman-correlatie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- Objectief responspercentage (ORR), progressievrije overleving (PFS), algehele overleving (OS)
- Incidentie van ongewenste voorvallen, ernstige ongewenste voorvallen en bepaalde ongewenste voorvallen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De klinische activiteit van de combinatie van nivolumab en ipilimumab werd als eerstelijns behandeling in studie CA209-012 geëvalueerd bij patiënten met gevorderde NSCLC. Duale inhibitie (PD-1 en CTLA-4) hing samen met een hoger responspercentage in vergelijking met monotherapie met nivolumab, met een zeer acceptabel veiligheidsprofiel. De uitkomsten van hetzelfde onderzoek laten ook een beter resultaat zien bij patiënten met tumoren met PD-L1 expressie vergeleken met patiënten zonder PD-L1-expressie. Het algemene responspercentage (ORR) was hoger met toenemende PD-L1-expressie, waarbij op elk expressieniveau het responspercentage van de combinatie hoger was dan het responspercentage bij monotherapie.

Helaas reageerden niet alle patiënten op de immuun-checkpoint-blokkade; daarom is er dringende behoefte aan een beter inzicht in de factoren die de respons en progressie zouden kunnen voorspellen.

Door nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen en de uitkomsten van meerdere onderzoeken, inclusief verkennende analyses van het fase 2 onderzoek CA209-568 (nivolumab + ipilimumab) en fase 3 onderzoek CA209-026 (nivolumab-monotherapie), is tumormutatiebelasting (TMB) geïdentificeerd als een belangrijke potentiële biomarker (onafhankelijk van PD-L1) waarmee die patiënten geïdentificeerd kunnen worden met de grootste kans om baat te hebben bij immuuntherapie.

CA209-592 is een uit twee delen bestaand, verkennend, fase 2, open-label onderzoek waarin wordt gekeken naar potentiële biomarkers en respons, waaronder tumormutatie belasting, en het verband met klinische voordeel wanneer de combinatie nivolumab + ipilimumab wordt toegediend als primaire behandeling voor gevorderd of gemetastaseerd NSCLC, ongeacht PD-L1 expressie (deel 1). In deel 2 van het onderzoek wordt de correlatie tussen bloed TMB (bTMB) en weefsel TMB onderzocht en het verband hiervan met klinische werkzaamheid.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

- Evalueren van het verband tussen weefsel TMB/bloed TMB op baseline en de klinische werkzaamheid (objectief responspercentage) voor deelnemers in deel 2
- Evalueren van de correlatie tussen weefsel TMB en bloed TMB op baseline voor deelnemers in deel 2

Secundaire doelstellingen

- Het onderzoeken van bacterieel gegenereerde en humane componenten van darmbiomarkers en het identificeren van potentiële verbanden met klinische uitkomsten, inclusief de veiligheid en werkzaamheid voor patiënten in deel 2

Verkennende doelstellingen

- Karakteriseren van de farmacokinetiek van nivolumab in combinatie met ipilimumab als eerstelijns behandeling

- Evalueren van de veiligheid voor deelnemers die nivolumab en ipilimumab krijgen

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, verkennend, fase 2 onderzoek naar de biologische effecten en biomarkers van nivolumab in combinatie met ipilimumab bij patiënten die geen eerdere systemische behandeling van kanker hebben ondergaan als primaire behandeling voor gevorderde of gemetastaseerd niet-kleincellige longkanker.

In deel 1 van het onderzoek worden 100 deelnemers (50 PD-L1-positieve patiënten en 50 PD-L1-negatieve patiënten) behandeld met nivolumab en ipilimumab. In deel 1 mogen alleen centra in de VS patiënten insluiten. In deel 1 van het onderzoek worden momenteel patiënten ingesloten.

In deel 2 van het onderzoek worden ongeveer 150 patiënten behandeld, ongeacht hun PD-L1-status.

Nederland is een van de landen in de EU die aan deel 2 van het onderzoek deelnemen.

Alle deelnemers (deel 1 en deel 2) worden elke 2 weken behandeld met 240 mg nivolumab via een infuus van 30 minuten en elke 6 weken met 1 mg/kg ipilimumab via een infuus van 30 minuten, tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van de toestemming, beëindiging van het onderzoek of een maximale behandelduur van 2 jaar, wat zich het eerste voordoet. Na de behandeling beginnen alle patiënten aan de follow-up fase van het onderzoek. Patiënten krijgen binnen 4 maanden na het beëindigen van de behandeling, 2 safety follow-up bezoeken. De overige follow-up bezoeken kunnen telefonisch worden uitgevoerd en vinden elke 3 maanden plaats.

Deelnemers mogen de behandeling met nivolumab +/- ipilimumab voortzetten na gedefinieerde progressie van de ziekte zolang ze aan de criteria van het protocol voldoen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen een open-label behandeling met nivolumab (elke twee weken een vaste dosis van 240 mg) in combinatie met ipilimumab (elke 6 weken 1 mg/kg). Zowel nivolumab als ipilimumab worden door de sponsor verstrekt. De benodigde tijd per PET-scan is 1,5 uur en daarom is de maximale tijd dat patiënten in het ziekenhuis moeten zijn 4,5 uur voor drie PET-scans.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens dit onderzoek, zullen de patiënten meerdere malen het ziekenhuis

bezoeken voor lichamelijk onderzoek, meting van vitale functies, routine bloedonderzoek, zwangerschapstesten (voor vrouwen die zwanger kunnen worden) en voor controle op bijwerkingen. Als er geen tumormateriaal aanwezig is of het materiaal is te lang geleden afgenomen (langer dan 3 maanden), dan worden patiënten gevraagd een biopsie te ondergaan om deel te kunnen nemen aan de studie. Verder krijgen de patiënten iedere 8 weken tot week 48) en vervolgens iedere 12 weken, een CT of MRI voor de beoordeling van hun ziekte tot ziekteprogressie of beëindiging van de behandeling, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Bij bepaalde bezoeken zal ook bloed worden afgenomen voor onderzoeksdoeleinden (farmacokinetiek, immunogeniciteit en biomarkers) en ontlastingsmonsters voor microbiom analyse. De frequentie van de bezoeken en het aantal procedures dat tijdens dit onderzoek wordt uitgevoerd, worden over het algemeen beschouwd als meer dan de standaardbehandeling. Deze procedures worden door medisch opgeleide deskundigen uitgevoerd en alles zal in het werk worden gesteld om eventueel ongemak of risico's voor de patiënt tot een minimum te beperken.

Er worden geen toxiciteiten verwacht van de PET scans met tracer microdosering. De hoeveelheid van BMS-986229 en BMS-986192 (2mg) is te laag om systematische farmacologische effecten te verwachten. De hoeveel radiatie per PET scan is 7.5 mSv en zal niet 22.5 mSv per individuele patient overschrijden. Bijwerkingen en impact op de levensverwachting worden niet verwacht aangezien de tracer in microdosering wordt gegeven en aangezien, helaas, patiënten met stage IV NSCLC een gelimiteerde levensverwachting hebben. Het lange termijn effect van het ontwikkelen van een secundaire maligniteit door radiatie blootstelling is alleen theoretisch. De tijd die nodig is per PET scan is 1.5 uur en de maximale tijd dat patiënten in het ziekenhuis nodig hebben is 4.5 uur voor drie PET scans.

Patiënten hebben geen baat bij de PET scan resultaten. Omdat er een gebrek is aan goed presterende voorspellende biomarkers, kunnen de resultaten van dit imaging biomarker study interessant zijn voor NSCLC patiënten die in aanmerking komen voor anti-PD-(L)1 en anti-CTLA-4 behandeling in de toekomst.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Uxbridge Business Park Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
GB

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Uxbridge Business Park Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
GB

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)

- Mannelijke en vrouwelijke patiënten die ouder zijn dan 18 jaar met een ECOG-status of 0-1
- Patiënten met histologisch bevestigde NSCLC in stadium IV of recurrent NSCLC met plaveiselcel- of niet-plaveiselcelhistologie, zonder eerdere systemische antikankerbehandeling (inclusief EGFR- en ALK-remmers) toegediend als primaire therapie voor gevorderde of uitgezaaide ziekte.
 - Voorgaande adjuvant of neoadjuvante chemotherapie is toegestaan mits de laatste toediening van de chemotherapie tenminste 6 maanden voor deelname aan dit onderzoek is toegediend.
 - Voorgaande chemoradiatie for lokaal gevorderde ziekte is toegestaan mits de laatste toediening van de chemotherapie of bestraling (wat het laatst is gegeven) tenminste 6 maanden voor deelname aan dit onderzoek is toegediend.
- Meetbare ziekte met CT of MRI volgens RECIST 1.1
- Van patiënten moet weefsel worden aangeleverd tijdens de keuring voor biomarker onderzoek (weefsel van een nieuw biopt of weefsel dat eerder is verkregen en niet ouder is dan 3 maanden. Behandeling kan worden gestart voordat uitslagen zijn ontvangen.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen geen borstvoeding geven en moeten binnen 24 uur vóór aanvang van de onderzoeksbehandeling een negatieve serum- of

urinezwangerschapstest hebben. Deze test wordt gedurende het onderzoek elke 4 weken herhaald. Patiënten moeten zich tijdens hun deelname aan het onderzoek aan de vereisten op het gebied van anticonceptie houden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die eerder zijn behandeld met geneesmiddelen die zich richten op T-cel-costimulatie of checkpointroutes.
 - Patiënten met bekende EGFR-mutaties of ALK-translocaties die gevoelig zijn voor een beschikbare gerichte behandeling met een remmer.
 - Patiënten met onbehandelde metastasen van het centrale zenuwstelsel
 - Patiënten met een actieve, bekende of vermoedelijke auto-immuunziekte.
- Patiënten met diabetes mellitus type I, hypothyreoïdie waarvoor alleen hormonale substitutie nodig is, huidaandoeningen (zoals vitiligo, psoriasis of alopecia) die geen systemische behandeling nodig hebben of aandoeningen die naar verwachting niet zullen terugkeren bij afwezigheid van een externe trigger, mogen worden ingesloten.
- Patiënten met een aandoening die binnen 14 dagen vóór deelname aan het onderzoek, systemisch moet worden behandeld met corticosteroiden (dagelijks > 10 mg equivalent aan prednison) of andere immunosuppressiva.
 - Patiënten met interstitiële longziekte of die vanwege een psychiatrische of lichamelijke ziekte zijn opgesloten of tijdelijk zijn opgenomen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	12-07-2018

Aantal proefpersonen: 10
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: 11-06-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-07-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-09-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-02-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-02-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-02-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-11-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-12-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-01-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-08-2022

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2018-000462-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03001882
CCMO	NL65614.056.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 04-04-2023

Datum resultaten gemeld: 23-04-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900