

Single-arm, multicenter, fase II studie met immunotherapie bij patienten met type B3 thymoom en thymuscarcinoom die voorbehandeld zijn met chemotherapie - (Nivothym)

Gepubliceerd: 15-05-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508658-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Hoofddoel: Om de progressievrije overlevings ratio na 6 maanden te bepalen bij patiënten met een recidiverend/gevorderd thymus...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55734

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Immunotherapie bij patienten met type B3 thymoom en thymuscarcinoom

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Thymoom en thymus carcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Overige ondersteuning: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immunotherapie, thymuscarcinoom, type B3 thymoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressie vrije overlevingsratio bij 6 maanden beoordeeld door onafhankelijke radiologische beoordeling op basis van RECIST 1.1.

Secundaire uitkomstmaten

- Progressie vrije overlevingsratio bij 6 maanden (PFS-6) volgens RECIST 1.1 beoordeeld door de lokale onderzoeker.
- Veiligheid volgens CTCAE v4.0;
- Overall Response Rate (ORR) volgens RECIST 1.1 beoordeeld door de lokale onderzoeker;
- Ziektecontrole ratio volgens RECIST 1.1 beoordeeld door de lokale onderzoekers (DCR);
- Duur van de respons volgens RECIST 1.1 beoordeeld door de lokale onderzoeker;
- Progressie vrije overleving (PFS) volgens RECIST 1.1 beoordeeld door de lokale onderzoeker;
- Algehele overleving (OS).
- Progressie vrije overleving bij patiënten die na progressie de behandeling voortzetten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het management van type B3-thymoom en gevorderd thymuscarcinoom blijft uitdagend, gezien de beperkte hoeveelheid bewijsmateriaal in de beschikbare literatuur. Na eerstelijns chemotherapie die gewoonlijk anthracyclinen, cisplatine en / of etoposide en / of taxanen bevat, is geen tweedelijns optie vastgesteld.

Sunitinib is onlangs geëvalueerd in een fase II-onderzoek, dat beperkte werkzaamheid aantoonde in termen van respons en ziektecontrole in thymus epitheliale tumoren, waaronder thymus carcinomen (ORR 26%, PFS 7,3 maanden). Andere opties omvatten het off-label gebruik van pemetrexed, etoposide of gemcitabine zonder gerapporteerde serie om hun werkzaamheid te beoordelen. Immunotherapie met PD-1-remmers is een nieuwe weg in de behandeling van agressieve kankers bij volwassenen, waaronder plaveiselcel longkanker, die patiënten de mogelijkheid biedt om op lange termijn te overleven met beperkte toxiciteit. Thymus carcinoom is een goede kandidaat om de werkzaamheid van een dergelijke strategie te beoordelen, gegeven 1) het histologische subtype, meestal bestaande uit plaveisel cellen, 2) de frequente expressie van PD-L1, zoals hierboven besproken, en 3) de hoge mate van genomische aberratie, een eerder gerapporteerd criterium om duurzaam voordeel van immunotherapie te voorspellen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508658-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Hoofddoel:

Om de progressievrije overlevings ratio na 6 maanden te bepalen bij patiënten met een recidiverend/gevorderd thymus carcinoom en type B3-thymoom die niet in aanmerking komen voor een radicale behandeling met curatieve intenties en die eerder zijn behandeld met platina gebaseerde chemotherapie en behandeld zijn met nivolumab of de combinatie van nivolumab en ipilimumab.

Secundaire doelstellingen:

- Om de Total Respons Ratio (ORR), de Disease Control Rate (DCR) en de duur van de respons van nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab te beoordelen;
- Om OS (algehele overleving) en PFS (progressievrije overleving) te beoordelen;
- Om de veiligheid van nivolumab of nivolumab in combinatie met ipilimumab in deze studiepopulatie te beoordelen.

Onderzoeksopzet

Dit is een 2 cohort fase II, multicenter, enkel-armig onderzoek dat de activiteit en veiligheid van nivolumab of in combinatie met ipilimumab beoordeelt bij gevorderd/ gemetastaseerde patiënten met type B3-thymoom en thymuscarcinoom die een eerstelijns chemotherapie op basis van platina hebben gekregen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cohort 1: Nivolumab-monotherapie Nivolumab 240 mg IV om de 2 weken, continueren tot PD, onaanvaardbare toxiciteit, weigering van de patiënt of overlijden. Patiënten die nivolumab krijgen en na 1 jaar behandeling geen progressieve ziekte hebben, mogen de toediening van nivolumab onderbreken. Als ze progressieve ziekte krijgen en patiënten aan alle criteria voor nivolumab-toediening voldoen, hebben zij de mogelijkheid om nivolumab te hervatten totdat er progressie optreedt volgens de beslissing van de onderzoeker. Cohort 2: Nivolumab en Ipilimumab Nivolumab IV toegediend gedurende 30 minuten 240 mg om de 2 weken en Ipilimumab IV toegediend gedurende 30 minuten bij 1 mg / kg elke 6 weken. Op de dag van infusie moet nivolumab als eerste worden toegediend. De tweede infusie zal altijd ipilimumab zijn en zal tenminste 30 minuten na het voltooien van de nivolumab-infuus toegediend worden. Beide geneesmiddelen worden toegediend tot progressie, onaanvaardbare toxiciteit of andere redenen. Patiënten die nivolumab en ipilimumab krijgen en niet progressief zijn na 1 jaar behandeling mogen de toediening van nivolumab en ipilimumab onderbreken. Als ze progressieve ziekte krijgen en patiënten aan alle criteria voor toediening van nivolumab en ipilimumab voldoen, hebben ze de mogelijkheid om nivolumab te hervatten tot er progressie optreedt.

Inschatting van belasting en risico

Een ECG zal worden uitgevoerd bij screening. Nivolumab (met of zonder Ipilimumab) wordt om de 2 weken toegediend, dus lichamelijk onderzoek en laboratorium tests zullen ook om de 2 weken worden gedaan (Ipilimumab zal elke 6 weken worden gegeven). Tumorbeoordeling door CT-scan zal gebeuren in week 8 en daarna om de 6 weken, dus dit is volgens de standaardnorm. Bij baseline wordt FFPE-weefsel (archiefmateriaal is toegestaan) en bloed op 3 tijdstippen verzameld voor verplicht translationeel onderzoek en een vers ingevroren tumorweefselmonster (bipt) voor optioneel TR. Het risico van deelname aan dit onderzoek is dat er meer bloed zal worden afgenomen dan normaal. Een bipt kan mogelijk leiden tot bloedingen, lage bloeddruk, roodheid, blauwe plekken, zwelling en / of infectie op de plaats van bipt of ander ongemak, zoals een redelijk gevoel. Het verdovingsmiddel kan mogelijk een allergische reactie veroorzaken. Op de plaats waar het bipt is uitgevoerd, kan een litteken ontstaan. Als een tumor in de long wordt gepuncteerd, kan een pneumothorax optreden.

Alle patiënten krijgen nivolumab met of zonder ipilimumab en kunnen last krijgen van specifieke bijwerkingen van nivolumab en ipilimumab.

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounier 83/11
Brussels 1200
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounier 83/11
Brussels 1200
BE

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)

- * Recidiverend/uitgebreide thymoom B3 of thymuscarcinoom die niet in aanmerking komt voor curatieve radicale behandeling;
- * Op zijn minst 1 eerdere platinum-houdende behandeling voor uitgebreide ziekte
 - Patienten die behandeld zijn met neo-adjuvante of adjuvante platinum-houdende chemotherapie gecombineerd met radicale chirurg of als gedeelte van radicale chemoradiatie zijn geschikt als de chemotherapie binnen 6 maanden voor inclusie is afgerond;

- * Radiologische progressieve ziekte vastgesteld dmv RECIST 1.1 gedurende of na voltooiing van eerdere lijns therapie;
- * Aanwezigheid van meetbare ziekte volgens RECIST 1.1;
 - Ziekte status moet gedocumenteerd worden door complete thorax en bovenbuik (inclusief bijnieren) CT met contrast en/of MRI en hersen CT scan met contrast en/of MRI binnen 28 dagen voor studie inclusie.
- * Tenminste 18 jaar;
- * WHO Performance Status (PS) 0-2;
- * Beschikbaarheid van FFPE tumorweefsel (bij voorkeur een tumorblok of 10 unstained slides), met name voor PD-L1 immunohistochemie (IHC) expressive assessment. Archiefmateriaal is toegestaan. Weefsel moet als adequaat beschouwd worden (beoordeeld door een locale patholoog) voor karakterisering van de PD-L1 status volgens de procedure manual.
- * Adequate hematologische functie:
 - WBC $\geq 2 \times 10^9/L$;
 - Haemoglobine $> 9 \text{ g/dL}$ (5.6 mmol/L);
 - Bloedplaatjes $> 100 \times 10^9/L$;
- * Adequate leverfunctie:
 - Totaal bilirubine $< 1.5 \times \text{ULN}$ (behalve voor proefpersonen met het Gilbert Syndrome, die mogen een totaal bilirubine $< 3.0 \text{ mg/dL}$ hebben);
 - ALT en/of AST $< 2.5 \times \text{ULN}$ ($< 4 \times \text{ULN}$ indien er levermetastasen zijn)
 - Alkalische fosfatase $< 5 \times \text{ULN}$;
- * Adequate nierfunctie: berekende kreatinine klaring $\geq 50 \text{ mL/min}$ (volgens de Cockcroft-Gault, zie hieronder);
 - Vrouwelijke kreatinine klaring = $((140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{gewicht in kg} \times 0.85) / 72 \times \text{serum kreatinine in mg/dL}$;
 - Mannelijke kreatinine klaring = $((140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{gewicht in kg} \times 1.00) / 72 \times \text{serum kreatinine in mg/dL}$;
- * Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) moeten een negatieve serum zwangerschapstest binnen 72 uur voor de eerste dosis van de behandeling hebben.
 - NB: vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden gedefinieerd als premenopauzale vrouwen die in staat zijn om zwanger te worden (dat willen zeggen vrouwen, die in de laatste 12 maanden enige evidentie van menstruatie hebben gehad, met uitzondering van degenen, die voorgaande hysterectomie hebben gehad). Echter, vrouwen die amenorrhoe voor 12 of meer maanden zijn, worden nog steeds beschouwd als potentieel vruchtbaar als de amenorrhoe mogelijk het gevolg is van eerdere chemotherapie, anti-estrogenen, laag lichaamsgewicht, overiële onderdrukking of andere redenen;
- * Patienten in de vruchtbare/reproductieve leeftijd moeten gedurende de periode van de studiebehandeling en gedurende tenminste 5 maanden voor een vrouw en 7 maanden voor een man na de laatste studiebehandeling adequate anticonceptiemaatregelen gebruiken, zoals gedefinieerd door de onderzoeker. NB: een zeer effectieve anticonceptiemethode wordt gedefinieerd als een method met een lage falingsgraad (d.w.z. minder dan 1% per jaar) indien zijn consistent en correct wordt gebruikt. Deze methoden omvatten:

- Gecombineerde (oestogeen en progestogeen bevattend) hormonale anticonceptie geassocieerd met remming van de ovulatie (oral, intravaginaal, transdermal)
 - Alleen progestogeen hormonale anticonceptie geassocieerd met remming van de ovulatie (oraal, injectie, implantaat)
 - Intra-uterine device (IUD)
 - Intra-uterien hormoonafgevend system (IUS)
 - Afbinding van de eileiders
 - Vasectomie bij de partner
 - Sexuele onthouding (seksuele onthouding wordt alleen geaccepteerd als dit past in de voorkeurs- en gebruikelijke levensstijl van de patient)
- Acceptabele anticonceptiemaatregelen met een falingsgraad van meer dan 1% per jaar zijn:
- Alleen progestogeen orale hormonale anticonceptie, waarbij remming van de ovulatie niet het primaire werkingsmechanisme is.
 - Mannelijk of vrouwelijk condoom met of zonder spermicide
 - Cervixkapje, diafragma of spons met spermicide
- Een combinatie van mannelijk condom met óf cervixkapje, diafragma of spons met spermicide (dubbele barrier maatregelen) worden ook geaccepteerd, maar niet zeer effectieve anticonceptiemaatregelen.
- * Vrouwelijke patienten die borstvoeding geven moeten stoppen met borstvoeding te geven voor de eerste dosis van de studiemedicatie en moeten geen borstvoeding geven gedurende de studiebehandeling tot en met 5 maanden na de laatste toediening van de studiemedicatie;
 - * Voordat een patient wordt geregistreerd, moet geïnformeerde toestemming verkregen zijn overeenkomstig met ICH/GCP, en de nationale/locale regelgeving.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Enige aanwezigheid van actieve CNS metastasen en/of meningitis carcinomatosa. Patienten met voorbehandelde hersenmetastasen mogen deelnemen indien ze klinisch stabiel zijn (d.w.z. zonder evidente progressive dat vastgesteld is door beeldvorming in de laatste 4 weken voor inclusie en elk neurologisch symptoom moet hersteld zijn naar baseline), en heeft geen steroiden ontvangen (voor een totaal equivalente dosis van meer dan 10 mg prednisone per dag) tenminste 7 dagen voor inclusie.
- * Eerdere behandeling met anti-PD-1, anti-PD-L1/2, anti-CD137, CTLA-4 modulators;
- * Aanwezigheid van acetylcholine receptor antibodies;
- * Huidige deelname in enig ander klinisch onderzoek of behandeling met een onderzoeksmiddel of gebruik van een onderzoeksapparaat binnen 4 weken voor inclusie;
- * Bekende actieve Hepatitis B (bv., positief HBsAg resultaat) of C (bv., HCV RN is ontdekt) of bekende voorgeschiedenis of aanwezigheid van HIV (HIV-1/2 antibody's);

- * Als een CT wordt gebruikt, bekend met contra-indicaties voor CT met IV contrast;
- * Chronisch gebruik van immunosuppressieve middelen en/of systemische corticosteroiden of enig gebruik in de laatste 15 dagen voor inclusie;
 - Corticosteroïde gebruik als premedicatie voor IV contrast allergieën/reacties is toegestaan.
 - Dagelijks prednison gebruik tot een dosis van 10 mg of equivalente dosis van enig ander corticosteroiden is toegestaan als substitutietherapie bijvoorbeeld.
- * Voorgeschiedenis van interstitiële longziekte (ILD) OF pneumonitis (anders dan COPD exacerbatie) dat orale of IV steroïden vereist.
- * Actieve auto-immuunziekte die de afgelopen 2 jaar systemische behandeling vereist heeft (d.w.z. met gebruik van ziekte modificerende middelen, corticosteroïden of immunosuppressiva). Substitutietherapie (d.w.z. thyroxine, insuline of fysiologische substitutietherapie met corticosteroïden voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie, enz.) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling en is toegestaan;
- * Levende vaccins binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de studietherapie en tijdens deelname aan het onderzoek. Voorbeelden van levende vaccins omvatten, maar zijn niet beperkt tot, de volgende: mazelen, bof, rubella, waterpokken, gele koorts, H1N1-griep, hondsdoelheid, BCG en tyfusvaccin.
- * Auto-immuun paraneoplastisch syndroom waarvoor immunosuppressieve of specifieke behandeling vereist is. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan het detecteren van lichte myasthenie symptomen of positieve auto-antilichamen bij inclusie;
- * Voorgeschiedenis van enige andere hematologische of primaire solide maligniteit, tenzij in remissie gedurende tenminste 5 jaar. pT1-2 prostaatkanker Gleason-score <6, oppervlakkige blaaskanker, niet-melanomateuze huidkanker of carcinoom in situ van de baarmoederhals zijn toegestaan;
- * Eerdere allogene transplantatie van weefsel / solide organen;
- * Actieve infectie die therapie vereist
- * Aan chirurgie of chemotherapie gerelateerde toxiciteit die niet hersteld is tot graad 1, met uitzondering van alopecia, vermoeidheid, neuropathie en gebrek aan eetlust / misselijkheid;
- * Ernstige comorbiditeit die naar de mening van de onderzoeker deelname aan de studie en / of behandelingstoediening zou kunnen belemmeren
- * Elke psychologische, familair, sociologische of geografische conditie die de naleving van het studieprotocol en het follow-up schema mogelijk belemmert; die voorwaarden dienen met de patiënt te worden besproken alvorens zich in het onderzoek te registreren.

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:	05-04-2019
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nivolumab
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:	15-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2024
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	CTIS2023-508658-24-00
EudraCT	EUCTR2015-005504-28-NL
CCMO	NL65081.031.18