

Een fase 2-, snelle realtimebeoordeling van combinatietherapieën in immuno-oncologieonderzoek bij deelnemers met gevorderde maagkanker (FRACTION-maagkanker)

Gepubliceerd: 27-02-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Doelstelling: De doelstelling van dit onderzoek is de veiligheid en werkzaamheid van verschillende combinaties van kankerimmunotherapieën te vergelijken met die van nivolumab of ipilimumab, door vergelijking van het algemene responspercentage na 24...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55766

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA018-003 Fraction - Maag

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Maagkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Combinatietherapieën, FRACTION, Immuno-oncologie, Maagkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onderzoek van de werkzaamheid (door meting van het algemene responspercentage, de responsduur en het percentage progressievrije overleving na 24 weken) van elke behandelingscombinatie binnen het FRACTION-onderzoek (vergeleken met nivolumab in combinatie met ipilimumab indien van toepassing) bij patiënten met gevorderde maagkanker

Secundaire uitkomstmaten

Onderzoek naar de toegevoegde veiligheid en verdraagbaarheid van elke behandelingscombinatie in dit onderzoek bij patiënten met gevorderde maagkanker.

Exploratieve doeleinden:

- Vaststelling van de farmacodynamische effecten van de geneesmiddelen door evaluatie van een selectie aan biomarkers in bloed en tumorbiopten.
- Evaluatie van de algemene overleving van behandelde patiënten.
- Verkenning van de mogelijke verbanden tussen antitumoractiviteit of veiligheid en selecte biomarkermaten in tumorbiopten en bloed voorafgaande aan de onderzoeksbehandeling en na toediening van het geneesmiddel.
- Evaluatie van de farmacokinetiek van elk experimenteel product.

- Evaluatie van de immunogeniciteit van elk experimenteel product.
- Evaluatie van de verbetering van ziektegerelateerde symptomen aan de hand van de GaCs (Gastric Cancer Sub Scale, subschaal Maagkanker) van behandelde patiënten.
- Evaluatie van de algemene gezondheid met behulp van de EQ-5D bij behandelde patiënten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CA018-003 is een multicenter, fase 2-onderzoek bij volwassen patiënten met gevorderde maagkanker. In het onderzoek worden de veiligheid en werkzaamheid van verschillende combinaties van onderzoeksgeneesmiddelen vergeleken met de combinatie van nivolumab en ipilimumab. Wereldwijd nemen ongeveer 300 patiënten deel aan dit onderzoek en 30 van deze patiënten zijn afkomstig uit Nederland.

Maagkanker is de op 5 na vaakst voorkomende kanker en de 3e hoofdoorzaak van aan kanker gerelateerde sterfgevallen wereldwijd. De incidentie van maagkanker wisselt per geografisch gebied, waarbij meer dan 70% van deze vorm van kanker in ontwikkelingslanden voorkomt. Maagkanker manifesteert zich ten tijde van de diagnose vaak als gevorderde ziekte en maakt ongeveer 40% uit van de nieuw gediagnosticeerde gevallen in de Verenigde Staten en Europa.

De behandelingsopties voor patiënten met gevorderde maagkanker zijn operatief ingrijpen, bestraling, chemotherapie of hormoontherapie. Ondanks de vooruitgang van deze therapieën, overlijdt het merendeel van de patiënten met metastatische ziekte aan ziekteprogressie.

Kankerimmunotherapie is gebaseerd op de kennis dat tumoren kunnen worden herkend als vreemd in plaats van lichaamseigen en effectief kunnen worden aangevallen door een geactiveerd immuunsysteem. Immunotherapeutische benaderingen zijn klinisch werkzaam gebleken en zijn wereldwijd in meerdere landen en voor verschillende vaste maligne tumoren, waaronder melanoma, niercel-, long- en hormoonrefractaire prostaatkanker goedgekeurd. Na het eerdere succes van immunotherapeutische middelen bij de bestrijding van deze vormen van kanker, breidt het veld van immunotherapie voor tumoren zich snel uit. Afgezien van nivolumab en ipilimumab (dit zijn immunotherapeutische monoklonale antistoffen die werken door inhibitoire signaleringsroutes in de immuunrespons te blokkeren) zijn er andere geneesmiddelen die via een andere

route hetzelfde effect bewerkstelligen, namelijk voorkomen dat het immuunsysteem wordt uitgeschakeld. Anti-Lag-3 is een nieuw onderzoeksgeneesmiddel dat werkt via de anti-CTLA-4 -route; het uiteindelijke effect op het immuunsysteem is echter hetzelfde. Met de opkomst van deze nieuwe therapieën die significante activiteit vertonen als monotherapie, is het mogelijk en zelfs waarschijnlijk dat combinatietherapieën potentieel tot een betere respons en een langere algemene overleving kunnen leiden. Dit biedt tevens de mogelijkheid dat de combinatie van deze middelen, die binnen de cellen van het immuunsysteem een verschillende route gebruiken, tot een duurzame, langdurige respons en zelfs tot genezing binnen deze kankerpopulatie zou kunnen leiden.

Het doel van dit onderzoek is de veiligheid en werkzaamheid van deze combinaties van immunotherapeutische middelen vast te stellen bij patiënten met maagkanker die eerder zijn behandeld met een immunotherapeutisch middel of niet eerder aan dergelijke middelen zijn blootgesteld. Dit onderzoek met de naam Fraction heeft als doel om nieuwe middelen snel te evalueren bij patiënten met gevorderde maagkanker, waarbij het doel is de tijd en het aantal patiënten dat nodig is om deze therapieën naar de mensen te brengen die ze nodig hebben, te verminderen.

Doel van het onderzoek

Doelstelling:

De doelstelling van dit onderzoek is de veiligheid en werkzaamheid van verschillende combinaties van kankerimmunotherapieën te vergelijken met die van nivolumab of ipilimumab, door vergelijking van het algemene responspercentage na 24 weken bij patiënten met gevorderde maagkanker.

Onderzoeksopzet

Dit is een doorlopend, fase 2, adaptief onderzoek ter evaluatie van de voorlopige werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid, FK en farmacodynamiek van nieuwe FRACTION-maagkanker onderzoeksbehandelingscombinaties bij deelnemers met gevorderde maagkanker. De details van de specifieke onderzoeksbehandelingsregimes staan in elk FRACTION-maagkanker subprotocol.

Deelnemers worden ingeschreven in 1 van de 2 trajecten. Deelnemers die behandelingsnaïef zijn voor anti-PD-1, anti-PD-L1, en anti CTLA-4 worden ingeschreven in traject 1. Deelnemers die eerder behandeld zijn met anti-PD1, anti-PD-L1, of anti-CTLA-4 worden toegewezen aan traject 2.

Deelnemers in traject 1 en 2 beginnen met de behandelingsfase (met een totale duur van ongeveer 2 jaar). Tumorbeoordelingen worden uitgevoerd volgens het schema beschreven in elk FRACTION maagkanker subprotocol.

Deelnemers in traject 1 en 2 worden behandeld tot voltooiing van de behandelingsfase, progressie, toxiciteit of stopzetting volgens protocol. Het besluit om verder te gaan met behandeling na door de onderzoeker vastgestelde progressie is mogelijk (tot voltooiing van de behandelingsfase) en dient te worden besproken met de BMS Medische Toezichthouder (of aangewezen) en gedocumenteerd in de onderzoeksdossiers. Daarnaast heeft een deelnemer met PD de mogelijkheid om in te stromen in traject 2, zolang hij/zij nog steeds voldoet aan alle geschiktheidscriteria op elk randomisatiepunt, inclusief levensverwachting van *3 maanden.

Deelnemers die behandelingsnaïef zijn voor anti-PD-1, anti-PD-L1, en anti-CTLA-4 worden ingeschreven in traject 1 en ze worden gerandomiseerd naar nivolumab in combinatie met ipilimumab of naar een van de FRACTION-maagkanker onderzoeksbehandelingscombinaties. Deze deelnemers krijgen hun toegewezen onderzoeksbehandeling in traject 1 tot voltooiing van de behandelingsfase.

Deelnemers die eerdere behandeling kregen met anti-PD-1, anti-PD-L1, en anti-CTLA-4 worden ingeschreven in traject 2 en gerandomiseerd naar nivolumab in combinatie met ipilimumab, of naar een van de FRACTION-maagkanker onderzoeksbehandelingscombinaties. Daarnaast kunnen deelnemers met PD die behandeld zijn in traject 1 of 2 en die blijven voldoen aan alle deelnamecriteria, ingeschreven worden in traject 2 en opnieuw gerandomiseerd worden naar een nieuwe combinatie anders dan eerder ontvangen, indien van toepassing. Deze deelnemers krijgen hun toegewezen onderzoeksbehandeling in traject 2 tot voltooiing van de behandelingsfase.

Deelnemers zullen tot maximaal 4 fasen van het onderzoek voltooien: screening, behandeling, opvolging voor veiligheid en opvolging voor respons/veiligheid binnen elk traject (zonder overweging van herandomisatie en herbehandeling), zoals hieronder beschreven.

De screeningsfase voor elk traject duurt maximaal 28 dagen. Deelnemers worden ingeschreven met Interactieve Respons Technologie (IRT).

Deelnemers mogen over het algemeen verder gaan met de onderzoeksbehandeling tot het eerste voorval van een van de volgende: 1) voltooiing van 2 jaar onderzoeksbehandeling, 2) PD (onderhevig aan behandeling na progressie), 3) klinische achteruitgang die indiceert dat er waarschijnlijk geen verder voordeel te behalen is van de onderzoeksbehandeling, 4) onverdraagbare toxiciteit, en 5) voldoen aan criteria voor stopzetting van onderzoeksbehandeling. Individuele deelnemers met bevestigde CR krijgen de optie om te stoppen met de onderzoeksbehandeling (per geval bekeken) na specifieke consultatie en overeenkomst tussen de onderzoeker en de BMS Medische Toezichthouder (of aangewezen) in omstandigheden waarbij de verhouding tussen voordeel/risico het stoppen met de onderzoeksbehandeling rechtvaardigt.

Na voltooiing van de behandelingsfase zullen alle deelnemers de fase opvolging

voor veiligheid ingaan, zodra het besluit is genomen om de deelnemer te laten stoppen met de onderzoeksbehandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In het huidige subprotocol mogen patiënten de volgende behandelingscombinaties krijgen: 1. Nivolumab + ipilimumab: Nivolumab wordt om de 3 weken gegeven als 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg voor in totaal vier doses. Zes (6) weken na de laatste combinatiedosis krijgen de patiënten vervolgens om de 4 weken een dosis van 480 mg nivolumab voor in totaal 3 doses. 2. Nivolumab + BMS986016(Anti-Lag-3): Nivolumab wordt om de twee weken gegeven in een dosis van 240 mg in combinatie met BMS 986016(Anti-Lag-3) 80 mg voor in totaal 12 doses. In SubProtocolC zijn er 3 armen voor elke track: 1) Arm D: combinatie van nivolumab 480 mg Q4W met rucaparib 600 mg tweemaal daags 2) Arm E: combinatie van ipilimumab 3 mg / kg Q4W met rucaparib 600 mg tweemaal daags 3) Arm F: combinatie van nivolumab 480 Q4W, lage dosis ipilimumab 1 mg / kg Q6W en 600 mg rucaparib BID

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, bloedtests voor beoordeling van de veiligheid, zwangerschapstest (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) en controle op ongewenste voorvallen. Bij bepaalde bezoeken wordt ook bloed afgenomen voor onderzoeksdoeleinden (PK, immunogeniciteit en biomarkermonsters).

Patiënten worden gevraagd een biopsie te ondergaan om een biopt te verkrijgen bij de screening, op dag 28 en aan het einde van de behandeling.

Bovendien worden de tumoren van de patiënten gedurende 24 weken van behandeling elke 8 weken radiografisch beoordeeld (met CT of MRI). Als een patiënt de onderzoeksbehandeling voortzet of opnieuw met het onderzoek begint en aan een andere behandeling wordt toegewezen, worden de radiografische beoordelingen gedurende 24 weken om de 8 weken voortgezet. De bezoekfrequentie en het aantal uitgevoerde procedures tijdens dit onderzoek zouden gewoonlijk worden beschouwd als de zorgstandaard te boven gaand. De procedures worden uitgevoerd door opgeleide medische professionals en er zal alles aan worden gedaan om de risico's voor of het ongemak van de patiënt te beperken.

De behandeling van kanker heeft vaak bijwerkingen, waaronder enkele die levensbedreigend zijn. In dit onderzoek wordt een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (DMC) gebruikt om te verzekeren dat de veiligheidsgegevens tijdens het onderzoek worden gecontroleerd. Nieuwe op het immuunsysteem gerichte therapieën (immunotherapieën), zoals nivolumab en ipilimumab en Anti-Lag-3, zouden mogelijk klinisch voordeel en verbetering van de uitkomst kunnen bieden voor patiënten met deze ziekte (ziekteverbetering en langere overleving). Net als voor alle experimentele geneesmiddelen en klinische

onderzoeken zijn er echter bekende en onbekende risico*s. De met het onderzoeksmiddel en procedure samenhangende risico*s worden uitgebreid beschreven in het patiëntinformatieblad om te verzekeren dat de patiënten volledig op de hoogte zijn voordat ze instemmen met deelname aan het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Sanderson Rd Unit 2 UB8 1DH
Uxbridge UB8 1DH
GB

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Sanderson Rd Unit 2 UB8 1DH
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)

1) Deelnemers moeten toestemming geven voor 3 verplichte tumorbipten (zoals

beschreven in paragraaf J hieronder).

2) Alle deelnemers moeten inoperabele, gevorderde of metastatische GC (maagkanker) of een carcinoom van de GEJ (gastro-oesofageale junctie) hebben (met inbegrip van een adenocarcinoom die zijn oorsprong heeft in het onderste deel van de slokdarm) en dit moet histologisch zijn bevestigd als een predominant adenocarcinoom. De documentatie van GEJ-betrokkenheid kan afkomstig zijn van een biopsie, endoscopie of beeldvorming.

3) Deelnemers met een tumor met overexpressie van human epidermal growth factor receptor-type 2 (HER-2) die progressie vertonen na trastuzumab (of niet in aanmerking komen of niet bereid zijn om te worden behandeld met trastuzumab), komen in aanmerking voor inschrijving.

4) Eerdere adjuvante of neoadjuvante chemotherapie, radiotherapie en/of chemoradiotherapie zijn toegestaan, zolang de laatste toediening van de laatste kuur (ongeacht welke het laatst werd gegeven) ten minste 4 weken vóór randomisatie heeft plaatsgevonden.

5) Deelnemers moeten een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performancestatus hebben van ≤ 1 (zie bijlage 7)., 6)

Trajectspecifieke deelnamecriteria

Traject 1: deelnemers die anti-PD-1-, anti-PD-L1- en anti-CTLA-4-naïef zijn

1). Deelnemers mogen vóór dit onderzoek niet zijn behandeld met anti-PD-1, anti-PD-L1 of anti-CTLA-4. Deelnemers die eerder zijn behandeld met andere middelen dan anti-PD-1, anti-PD-L1 of anti-CTLA-4 komen in aanmerking voor traject 1.

2). Aan deelnemers is mogelijk chemotherapie op platinabasis voor progressieve of recidiverende ziekte aangeboden.

3). Deelnemers moeten na een verplicht, vóór de behandeling genomen biopt een gedocumenteerde PD-L1-tumorstatus hebben, zoals hieronder beschreven.

Na ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming, moet bij deelnemers een vers tumorbiopt worden genomen dat aan de hierboven gedefinieerde criteria voor IHC kleuring voldoet om de PD-L1-status te bepalen., Traject 2: deelnemers die anti-PD-1-, anti-PD-L1- of anti-CTLA-4-ervaren zijn

1). Deelnemers moeten progressieve of recidiverende ziekte hebben gehad tijdens of nade behandeling met anti-PD-1, anti-PD-L1 of anti-CTLA-4. (Deelnemers die een op PD-1, PD-L1 of CTLA-4 gerichte onderzoeksbehandeling hebben ondergaan, worden beschouwd als respectievelijk anti-PD-1-, anti-PD-L1- of anti-CTLA-4-ervaren.)

2). Aan deelnemers is mogelijk chemotherapie op platinabasis voor GC of GEJ aangeboden.

De chemotherapie op platinabasis kan een adjuvante of neoadjuvante behandeling zijn geweest of een behandeling voor recidiverende ziekte.

3). Deelnemers die eerder zijn behandeld met 1 van de middelen (of een andere op PD-1, PD-L1 of CTLA-4 gerichte behandeling) als monotherapie of als een combinatiekuur in een subprotocol van het FRACTION-maagkankeronderzoek komen in aanmerking voor een behandeling in traject 2.

4). Deelnemers die eerder een combinatiebehandeling hebben ondergaan met dezelfde IO-

combinatiemiddelen (of IO-middelen die gericht zijn op dezelfde doelen) als 1 van de combinatiekuren in een FRACTION-maagkankersubprotocol, komen in aanmerking voor een onderzoeksbehandeling in traject 2, maar moeten naar een andere combinatiekuur worden gerandomiseerd.

5). Na ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming, moet bij deelnemers een vers tumorbipt worden genomen voor IHC-kleuring ter bepaling van de PD-L1-status.

7) Voor toegang tot alle trajecten moeten deelnemers ten tijde van de screening een levensverwachting hebben van ten minste 3 maanden na hun meest recente chemotherapie of immunotherapie.

a. Deelnemers die na progressie op een eerdere onderzoeksbehandeling in traject 1 of 2 opnieuw gerandomiseerd willen worden naar een nieuwe onderzoeksbehandelingscombinatie in traject 2, moeten een levensverwachting hebben van ten minste 3 maanden na de laatste onderzoeksbehandeling.

8) Deelnemers die palliatieve bestraling krijgen van een niet in het centrale zenuwstelsel gelegen laesie, moeten die behandeling ten minste 2 weken vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling hebben afgerond.

9) Deelnemers die bij baseline symptomatische tumorlaesies hebben en die binnen 4 weken vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling mogelijk palliatieve radiotherapie nodig hebben, worden sterk aangemoedigd vóór inschrijving de palliatieve radiotherapie te ondergaan en zij moeten die behandeling ten minste 2 weken vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling afronden.

10) Deelnemers moeten ten minste 1 laesie hebben met meetbare ziekte, zoals gedefinieerd aan de hand van de RECIST v1.1-criteria voor responsbeoordeling van vaste tumoren.

a. Deelnemers met laesies in een eerder bestraald veld als de enige locatie met meetbare ziekte, mogen worden ingeschreven, mits de laesie(s) aangetoonde duidelijke progressie vertonen en accuraat kunnen worden gemeten.

11) Van deelnemers met toxiciteit van een eerdere antikankerbehandeling, moet de toxiciteit zijn teruggekeerd naar graad ≤ 1 (NCI CTCAE-versie 4.03) of baseline voordat de onderzoeksbehandeling wordt toegediend.

12) Deelnemers met een toxiciteit van graad ≥ 2 die wordt toegeschreven aan een eerdere antikankerbehandeling en waarvan niet wordt verwacht dat deze verdwijnt en resulteert in langdurige sequelae, zoals neuropathie na een behandeling op platinabasis, komen in aanmerking voor deelname.

13) Deelnemers moeten toestemming geven voor het nemen van een tumorbipt op de volgende tijdpunten: 1) baseline (voorafgaand aan de behandeling); 2) tijdens het onderzoek (dag 28 van de behandeling); en 3) EOT.

14) Deelnemers die geen toegankelijke of geschikte laesies hebben, komen niet in aanmerking.

a. ii). Bij baseline kan een bipt worden genomen van deelnemers met één meetbare laesie (primair of metastatisch), zolang dit geen excisiebipt is.

b. iii) Voor deelnemers bij wie de biopsie van vóór de behandeling weefsel van onvoldoende kwantiteit of kwaliteit heeft opgeleverd (zoals vastgesteld door een patholoog in het centrale laboratorium), is herhaling van de biopsie toegestaan.

c.iv) Het weefselmonster van de vaste tumor moet een kernnaaldbiopsie of een

excisie- of incisiebiopsie zijn.

d. v) De biopsie die na ziekteprogressie wordt uitgevoerd na behandeling in een van beide trajecten, mag dienen als biopsie van vóór de behandeling voor daaropvolgende behandeling in traject 2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- a) Deelnemers met een HER-2-positieve tumor met HER-2-overexpressie die eerder niet zijn behandeld met trastuzumab, zijn uitgesloten van deelname; deelnemers die niet in aanmerking komen voor een behandeling met trastuzumab of niet bereid zijn om met trastuzumab te worden behandeld, komen nog steeds in aanmerking voor deelname.
- b) Deelnemers met ascites die niet onder controle kan worden gebracht met daartoe aangewezen interventies.
- c) Deelnemers mogen geen vermoedelijke, bekende of progressieve metastasen in het CSZ, onbehandelde metastasen in het CSZ of het CSZ als enige ziektelocatie hebben.
- i) Deelnemers komen in aanmerking voor deelname als de CZS-metastasen afdoende zijn behandeld en de deelnemers ten minste 2 weken vóór inschrijving bij het onderzoek neurologisch tot baseline zijn teruggekeerd (met uitzondering van residuele tekenen of symptomen van de CZS-behandeling). Bovendien mogen deelnemers ten minste 2 weken vóór inschrijving bij het onderzoek of geen corticosteroïden gebruiken ofwel dagelijks een stabiele of afnemende prednison dosis ≤ 10 mg gebruiken.
- ii) Deelnemers mogen geen leptomeningeale ziekte of carcinomateuze meningitis hebben.
- d) Deelnemers mogen geen eerdere maligniteit hebben die de afgelopen 3 jaar actief is geweest, met uitzondering van lokale geneesbare vormen van kanker die schijnbaar genezen zijn, zoals basaalcel- of plaveiselcelhuidkanker, oppervlakkige blaaskanker of carcinoma in situ van de prostaat, cervix of borst.
- e) Deelnemers mogen geen andere actieve maligniteit hebben waarvoor gelijktijdig ingrijpen nodig is.
- f) Deelnemers mogen in het verleden geen orgaantransplantatie hebben ondergaan.
- g) Deelnemers mogen binnen 4 weken vóór toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel geen antikankerbehandeling (bijv. chemotherapie, radiotherapie [met uitzondering van palliatieve radiotherapie, die tot ten minste 2 weken vóór de onderzoeksbehandeling mag plaatsvinden], biologische middelen of immunotherapieën, inclusief experimentele behandelingen) hebben ondergaan.
- i) Deelnemers die niet-cytotoxische antikankerbehandelingen (bijv. eerder gebruik van een gerichte behandeling) hebben ondergaan en die de behandeling ten minste 4 weken of 5 halfwaardetijden (welk van beide korter is) vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling hebben afgerond, komen in aanmerking voor inschrijving.

h) Deelnemers mogen geen actieve, bekende of vermoedelijke auto-immuunziekte hebben.

i) Deelnemers met diabetes mellitus type I, hypothyreoïdie waarvoor alleen een hormoonvervangende behandeling nodig is, huidaandoeningen (zoal vitiligo, psoriasis of alopecie) waarvoor geen systemische behandeling nodig is, of aandoeningen die naar verwachting niet zullen terugkomen in afwezigheid van een externe trigger, mogen worden ingeschreven.

Deelnemers mogen geen aandoening hebben waarvoor een systemische behandeling met corticosteroïden (dagelijks > 10 mg prednison of daaraan gelijkwaardig) of andere immunosuppressiva nodig is binnen 14 dagen vóór toediening van de onderzoeksbehandeling.

i) Inhalatie- of topische steroïden en vervangende bijnierschors hormonen (dagelijks > 10 mg prednison of daaraan gelijkwaardig) zijn toegestaan in afwezigheid van actieve auto-immuunziekte.

j) Deelnemers mogen geen geschiedenis hebben van levensbedreigende toxiciteit die verband houdt met een eerdere IO-behandeling (bijv. een anti-CTLA-4- of anti-PD-1/PD-L1-behandeling of een andere antistofbehandeling of een behandeling die specifiek is gericht op co-stimulatie van T-cellen of immuun-checkpoint-routes).

k) Deelnemers mogen geen interstitiële longziekte hebben die symptomatisch is of de detectie of de behandeling van vermoedelijke behandelingsgerelateerde pulmonale toxiciteit kan hinderen.

l) Deelnemers mogen geen onbeheerste of significante cardiovasculaire ziekte hebben, inclusief, maar niet beperkt tot een van de volgende:

i) Myocardinfarct of beroerte/transiënte ischemische aanval in de afgelopen 6 maanden

ii) Onbeheerste angina in de afgelopen 3 maanden

iii) Een geschiedenis van klinisch significante aritmieën (zoals ventrikeltachycardie, ventrikelfibrilleren of torsades de pointes)

iv) Met Fridericia's formule gecorrigeerd QT-interval > 480 ms

v) Geschiedenis van andere klinisch significante hartziekte (bijv. cardiomyopathie, congestief

hartfalen met functionele classificatie van de New York Heart Association van III tot IV,

myocarditis, pericarditis of significante pericardiale effusie)

m) Deelnemers die dagelijks supplementaire zuurstof nodig hebben, zijn uitgesloten van deelname.

n) Deelnemers mogen geen positief testresultaat hebben voor hepatitis A, hepatitis B-virus of hepatitis C-virus (HCV) dat op de aanwezigheid van het virus duidt, bijv. positief voor hepatitis B-oppervlakteantigeen (australiëantigeen) of positief voor hepatitis C-antistof (anti-HCV) (behalve als HCV-ribonucleïnezuur [RNA] negatief is).

i) Deelnemers met een geschiedenis van een verdwenen hepatitis A-virusinfectie komen in aanmerking voor deelname

o) Deelnemers mogen * 7 dagen vóór aanvang van de onderzoeksbehandeling geen bewijs hebben van een actieve infectie waarvoor een antibacteriële, antifungale

of antivirale behandeling nodig is.

p) Deelnemers mogen geen bekende geschiedenis hebben van een positieve test voor het humane

immunodeficiëntievirus (hiv) of bekende geschiedenis van verworven immunodeficiëntiesyndroom.

i) Een hiv-test moet worden uitgevoerd op locaties die daartoe volgens plaatselijke vereisten verplicht zijn.

q) Deelnemers mogen geen bekende of vermoedelijke actieve tuberculose hebben.

r) Deelnemers mogen binnen 4 weken vóór toediening van de onderzoeksbehandeling geen grote operatieve ingreep hebben ondergaan. Deelnemers moeten ten minste 14 dagen vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling zijn hersteld van de effecten van een grote operatieve ingreep of van significant traumatisch letsel.

s) Deelnemers mogen binnen 12 weken vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling geen niet-oncologische vaccins met een levend virus hebben ontvangen voor de preventie van infectieziekten.

t) Deelnemers mogen binnen 2 weken vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling geen transfusie met geconcentreerde rode bloedcellen of bloedplaatjes hebben gekregen.

u) Deelnemers mogen geen bekende of onderliggende ernstige of onbeheerste medische aandoening hebben waardoor de toediening van de onderzoeksbehandeling, naar inzicht van de onderzoeker of de sponsor, gevaarlijk kan zijn voor de deelnemers of het vermogen van de deelnemers om zich aan de behandeling te houden of deze te verdragen negatief kan beïnvloeden.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	03-10-2017
Aantal proefpersonen:	17
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Anti-Lag-3
Generieke naam:	Anti-Lag-3
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	IDO1 remmer
Generieke naam:	IDO1 remmer
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rucaparib (PARP remmer)
Generieke naam:	Rucaparib (PARP remmer)
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:	27-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	19-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2016-002807-24-NL
CCMO	NL59770.018.17

Resultaten

Einddatum onderzoek:	11-05-2022
Datum resultaten gemeld:	12-05-2023

Datum eerste publicatie onderzoek
01-01-1900