

EEN FASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, GERANDOMISEERD OVERKOEPELEND ONDERZOEK TER BEOORDELING VAN DE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VAN MEERDERE BEHANDELINGSCOMBINATIES BIJ PATIËNTEN MET MELANOOM (MORPHEUS MELANOMA)

Gepubliceerd: 07-10-2021 Laatste bijgewerkt: 14-03-2025

- Beoordelen van de werkzaamheid van de behandeling
- Beoordelen van de veiligheid van de behandeling

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55920

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

behandelingscombinaties voor melanoom

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Melanoom; Huidkanker

1 - EEN FASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, GERANDOMISEERD OVERKOEPELEND ONDERZOEK ...
25-05-2025

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Kanker-immunotherapie, Melanoom, Oncologie, Reseceerbaar melanoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- pRR (gedefinieerd als het percentage patiënten met pCR, pnCR en pPR) op het moment van de operatie, zoals bepaald door onafhankelijke pathologische herziening

Secundaire uitkomstmaten

- pRR (gedefinieerd als het percentage patiënten met pCR, pnCR en pPR) op het moment van de operatie, zoals bepaald door lokale pathologische beoordeling
 - EFS, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot een van de volgende voorvallen (afhankelijk van wat zich het eerst voordoet): Ziekteprogressie die chirurgie uitsluit, zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST v1.1; lokaal, regionaal of recidief op afstand van de ziekte; of overlijden door alle oorzaken
 - RFS, gedefinieerd als de tijd vanaf de operatie tot de eerste gedocumenteerde terugkeer van ziekte of tot overlijden door alle oorzaken
 - OS, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot overlijden door alle oorzaken
 - ORR, gedefinieerd als het percentage patiënten met een CR of PR zoals bepaald
- 2 - EEN FASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, GERANDOMISEERD OVERKOEPELEND ONDERZOEK ...

door de onderzoeker volgens RECIST v1.1, voorafgaand aan chirurgie

- Responsen worden beoordeeld en bepaald volgens RECIST v1.1, maar hoeven niet te worden bevestigd door latere beeldvormingsonderzoeken.

- Incidentie, aard en ernst van bijwerkingen en afwijkende laboratoriumwaarden, waarbij de ernst wordt bepaald volgens NCI CTCAE v5.0

De ernst van CRS zal ook worden bepaald volgens de ASTCT CRS Consensus Grading Scale.

- Incidentie en aard van immuungerelateerde bijwerkingen van graad ≥ 3 tijdens de eerste 12 weken

- Percentage en duur van uitgestelde chirurgie als gevolg van behandelingsgerelateerde bijwerkingen

- Percentages chirurgische complicaties volgens de Clavien*Dindo classificatie na CLND

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ACHTERGROND OVER MELANOOM

Melanoom is een kwaadaardige tumor van melanocyten. Deze potentieel dodelijke vorm van huidkanker is een van de snelst groeiende maligniteiten (Algazi et al. 2010; Finn et al. 2012). Meer dan 300.000 mensen wereldwijd worden momenteel gediagnosticeerd met melanoom per jaar, en 57.000 mensen sterven aan de ziekte (Ferlay et al. 2018). De klinische resultaten van patiënten met melanoom zijn sterk afhankelijk van het stadium bij de presentatie. Wanneer melanoom vroeg wordt gediagnosticeerd (stadium I en II), is het over het algemeen te genezen met chirurgie als de behandeling van keuze, met een overlevingskans op lange termijn van ongeveer 90% voor stadium I-melanoom (Balch et al. 2009). De meeste mensen met meer gevorderd melanoom hebben echter een slechte prognose (Finn et al. 2012). Patiënten met betrokkenheid van lymfeklieren (stadium III) hebben een hoog risico op lokale en verre terugval na de operatie, en de 5-jarige overlevingskans is 32%-93% in deze patiëntengroep (Gershenwald et al.

2017). Weinig patiënten hebben gemetastaseerde ziekte (Stadium IV) bij presentatie, maar sommige ontwikkelen uitzaaiingen na hun eerste definitieve behandeling. Immunotherapie en gerichte therapieën hebben de overlevingskansen van die patiënten verbeterd en de 5-jarige overlevingskans is ongeveer 50% (Larkin et al. 2015; Wolchok e.a. 2017; Larkin e.a. 2019; Robert et al. 2019; Long et al. 2020). Ondanks recente therapeutische vooruitgang blijft melanoom een ernstig gezondheidsprobleem, met een hoge medische behoefte en een gestaag toenemende incidentie in de afgelopen 30 jaar (Bataille 2009).

IMMUNOTHERAPIEËN

Een verscheidenheid aan immunotherapieën zijn goedgekeurd voor de behandeling van melanoom, en immunotherapie heeft voordeel aangetoond, ongeacht PD L1-expressie of BRAF-mutaties.

Drie CIT's, namelijk ipilimumab, pembrolizumab en nivolumab, zijn nu goedgekeurd door de FDA voor de behandeling van niet-reseceerbare of gevorderd melanoom. Elk heeft een verbeterde OS laten zien ten opzichte van verschillende comparators. Behandelingen die effectief blijken te zijn in de niet-reseceerbare of gemetastaseerde ziekte-setting zijn ook effectieve adjuvante therapieën gebleken voor patiënten met reseceerbare stadium III-melanomen. De huidige zorgstandaard is chirurgie gevolgd door adjuvante anti-PD 1 of gerichte therapie.

Ipilimumab, een monokonaal antilichaam gericht op CTLA 4, vertoonde een significante verbetering van de OS in twee gerandomiseerde studies (Hodi et al. 2010; Robert et al. 2011), en was de eerste CIT goedgekeurd voor gebruik bij niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom. Het was ook de eerste CPI die door de FDA werd goedgekeurd als adjuvante therapie, en het heeft een verbeterd OS aangetoond bij een dosis van 10 mg/kg in vergelijking met placebo in de Studie van de Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker 18071 (Eggermont et al. 2016). De daaropvolgende Intergroep E1609-studie toonde betere resultaten met een lage dosis (3 mg/kg) ipilimumab; deze dosis is goedgekeurd voor gemetastaseerde ziekte (Tahini et al. 2020). Anti-PD 1 monotherapie (pembrolizumab of nivolumab) toont verbeterde werkzaamheidsresultaten met betere veiligheidsprofielen in vergelijking met behandeling met één middel anti-CTLA 4 (ipilimumab) of de keuze van de onderzoeker voor chemotherapie.

Pembrolizumab werd aanvankelijk goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met gevorderd of onreseceerbaar melanoom die vooruitgang boekten na ipilimumab-en/of BRAF-therapie (Ribas et al. 2015a; Robert et al. 2015b). Het is nu goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom, evenals voor de adjuvante behandeling van patiënten met melanoom met betrokkenheid van lymfeklieren na volledige resectie.

Nivolumab werd oorspronkelijk goedgekeurd bij gevorderde melanoompatiënten zonder BRAF-mutatie (Robert et al. 2015a). Het is nu goedgekeurd voor patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom, en voor patiënten met melanoom met betrokkenheid van lymfeklier of gemetastaseerde ziekte die volledige resectie in de adjuvante setting hebben ondergaan.

De combinatie van anti-PD 1 en anti-CTLA 4 immunotherapieën (nivolumab plus
4 - EEN FASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, GERANDOMISEERD OVERKOEPELEND ONDERZOEK ...

ipilimumab) verlengde PFS en OS verder in vergelijking met ipilimumab of nivolumab alleen, en deze combinatie is goedgekeurd voor eerder onbehandelde patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom (Larkin et al. 2015). De CheckMate 238 studie vergeleek nivolumab met ipilimumab. Bij een mediane follow-up van 51 maanden verbeterde nivolumab de rfs- en verre metastasevrije overleving terwijl de toxiciteit werd verminderd. Het besturingssysteem was vergelijkbaar in de twee groepen (Ascierto et al. 2020).

NEOADJUVANTE IMMUNOTHERAPIE

Niet-klinische studies toonden een verbeterde overleving en verhoogde immuniteit tegen tumoren aan wanneer immuun CPI-therapie vóór de operatie werd gegeven in vergelijking met adjuvante toediening (Liu et al. 2016; Brockwell e.a. 2017; Bourgeois-Daigneault e.a. 2018; Brooks e.a. 2018; O'Donnell e.a. 2019). Patiënten met klinisch detecteerbaar stadium III-melanoom zijn ideale kandidaten voor neoadjuvante therapie omdat ze een patiëntenpopulatie met een hoog risico vertegenwoordigen met slechte overlevingskansen wanneer ze alleen met een operatie vooraf worden behandeld. Neoadjuvante therapie heeft ook het voordeel dat het informatie verstrekt over pathologische respons, wat waardevol is om de prognose te schatten en de keuze van adjuvante therapie en follow-up te begeleiden (Tetzlaff et al. 2018). Bovendien maakt de beschikbaarheid van tumorweefsel voor en na de therapie een efficiënte verkenning van mogelijke mechanismen van resistentie en respons mogelijk, evenals de identificatie van biomarkers bij aanvang. Neoadjuvante therapie voor melanoom is nu een actief onderzoeksgebied, met tal van voltooide en lopende onderzoeken met uiteenlopende ontwerpen, eindpunten en analyses (Menzies et al. 2021). Het International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC) is opgericht door experts in medische oncologie, chirurgische oncologie, pathologie, radiologie, radiologie en translationeel onderzoek die aanbevelingen ontwikkelden voor het onderzoeken van neoadjuvante therapie bij melanoom om toekomstige proefontwerpen en correlatieve analyses (Amaria et al. 2019).

Zes melanoom neoadjuvante studies werden onlangs uitgevoerd met BRAF/MEK-gerichte therapie of PD-1-gebaseerde immunotherapie (beoordeeld door Amaria et al. 2019). Deze studies toonden aan dat neoadjuvante therapieën hoge pathologische volledige respons (pCR) en indrukwekkende RFS in stadium III melanoom (Menzies et al. 2021; Rozeman e.a. 2021). De eerste gegevens zijn bijzonder veelbelovend voor de neoadjuvante combinatie van nivolumab plus ipilimumab. Behandeling met nivolumab plus ipilimumab resulteert in pathologische responspercentages (pTRR's) tussen 70%-80%, wordt goed verdragen en kan de chirurgische morbiditeit verminderen (Rozeman et al. 2019; Blank et al. 2020).

Dit onderzoeksprotocol is ontwikkeld in overeenstemming met de INMC-richtlijnen om de nodige consistentie te creëren tussen neoadjuvante proeven om een optimale gegevensorganisatie voor toekomstige regelgevingsevaluatie te vergemakkelijken. Het verkennende analyseplan zal het translationele onderzoek in het continuüm van de melanoomziekte versterken.

STUDIEREDENERING

5 - EEN FASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, GERANDOMISEERD OVERKOEPELEND ONDERZOEK ...

25-05-2025

Deze gerandomiseerde fase Ib/II-paraplustudie is ontworpen om de ontwikkeling van behandelingen of behandelingscombinaties te versnellen door vroege signalen te identificeren en proof of concept klinische gegevens vast te stellen bij patiënten met reseceerbaar melanoom. Immuun-CPI's met één middel of gerichte therapieën, dubbele CPI-combinaties en CMI's in combinatie met gerichte therapieën hebben veelbelovende objectieve responspercent

Doel van het onderzoek

- Beoordelen van de werkzaamheid van de behandeling
- Beoordelen van de veiligheid van de behandeling

Onderzoeksopzet

Dit is een fase Ib/II, open-label, multicenter, gerandomiseerd, overkoepelend onderzoek bij patiënten met reseceerbaar melanoom in stadium III (cohort 1) of stadium IV (cohort 2). Het onderzoek is opgezet met de flexibiliteit om nieuwe behandelingsgroepen te kunnen openen wanneer nieuwe behandelingen beschikbaar komen, om bestaande behandelingsgroepen die minimale klinische activiteit of onaanvaardbare toxiciteit aantonen te sluiten, om de patiëntenpopulatie te wijzigen (bijv. met betrekking tot eerdere antikankerbehandeling of biomarkerstatus) of extra cohorten van patiënten met andere soorten melanoom te introduceren.

Wanneer aanvullende behandelingsopties beschikbaar komen, kunnen patiënten in aanmerking komen voor behandeling met een andere behandelingscombinatie in een aanvullende onderzoeksfase (fase 2). Wanneer een fase 2-behandeling beschikbaar is, wordt dit geïntroduceerd door het protocol aan te passen.

In dit onderzoek zullen parallel twee cohorten worden ingeschreven. Cohort 1 zal patiënten inschrijven met reseceerbaar melanoom in stadium III met meetbare lymfekliermetastasen volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versie 1.1 (RECIST v1.1) die een biopsie kunnen ondergaan, die geen voorgeschiedenis hebben van in-transit metastasen in de afgelopen 6 maanden en die geen systemische CIT voor hun ziekte hebben gekregen, bijv. PD*1/PD-L1-en/of CTLA-4-remmers of andere middelen. Cohort 2 zal patiënten inschrijven met melanoom in stadium IV die ziekteprogressie hebben ervaren tijdens of na ten minste één maar niet meer dan twee behandelingslijnen voor gemetastaseerde ziekte. Tot twee lijnen van checkpoint-remmingstherapie (monotherapie of combinatietherapie) zijn toegestaan. Patiënten met BRAF-mutatieziekte kunnen een aanvullende lijn van beoogde therapie hebben ontvangen (vóór, intermitterend met of na de checkpoint-remmingstherapie) of kunnen gelijktijdige beoogde therapie en checkpoint-remmingstherapie hebben ontvangen als één combinatiebehandeling. Patiënten met BRAF-gemuteerd melanoom met snel progressieve ziekte die niet eerder zijn behandeld met goedgekeurde gerichte therapieën komen niet in aanmerking.

Toewijzing van behandeling

In cohort 1 worden patiënten willekeurig toegewezen aan een controlegroep (nivolumab plus ipilimumab [Nivo * Ipi]) of aan een experimentele groep bestaande uit RO7247669, RO7284755, atezolizumab in combinatie met tiragolumab (Atezo * Tira) of RO7247669 in combinatie met tiragolumab (RO7247669 * Tira). Patiënten worden gestratificeerd volgens geografische regio (Australië vs. rest van de wereld) en LDH bij de baseline (*de bovengrens van normaal [ULN] vs. *ULN).

In cohort 2 worden patiënten ingeschreven in een experimentele groep bestaande uit RO7247669 in combinatie met tiragolumab (RO7247669*Tira). De inschrijving begint met een inloophase voor veiligheid voor 6 patiënten. Patiënten uit Franse onderzoekscentra worden uitgesloten van de veiligheidsaanloophase en mogen alleen worden ingeschreven in de voorlopige fase, die de veiligheidsaanloop volgt.

Tijdens het onderzoek zullen ongeveer 81*231 patiënten worden ingeschreven, waaronder ongeveer 6 patiënten die worden ingeschreven in de inloophase voor veiligheid van cohort 2. Inschrijving binnen alle experimentele groepen zal plaatsvinden in twee fasen: een inleidende fase gevolgd door een uitbreidingsfase. Er zullen ongeveer 15*20 patiënten worden ingeschreven voor elke groep tijdens de inleidende fase. Als in een experimentele groep tijdens de inleidende fase klinische activiteit (pathologische respons in cohort 1) wordt waargenomen, kunnen ongeveer 20 extra patiënten worden ingeschreven voor die groep tijdens de uitbreidingsfase.

De opdrachtgever kan beslissen om de inschrijving in een bepaalde behandelingsgroep uit te stellen of op te schorten. Experimentele groepen met onvoldoende klinische activiteit of onaanvaardbare toxiciteit zullen niet worden uitgebreid. Er kunnen extra patiënten worden ingeschreven om balans tussen behandelingsgroepen te verzekeren met betrekking tot demografische en baseline-kenmerken, inclusief mogelijke voorspellende biomarkers, om verdere subgroepanalyses mogelijk te maken. Tijdens het onderzoek kunnen nieuwe experimentele groepen worden toegevoegd door het protocol te wijzigen.

De randomisatieverhouding zal afhangen van het aantal beschikbare experimentele groepen (bijv. als een groep wordt toegevoegd of inschrijving voor een groep wordt opgeschort in afwachting van analyse van resultaten uit de inleidende fase), met de bepaling dat de waarschijnlijkheid dat patiënten willekeurig worden toegewezen aan de controlegroep niet meer dan 35% bedraagt. Bij randomisatie zal rekening worden gehouden met groepsspecifieke exclusiecriteria. Patiënten komen niet in aanmerking voor een specifieke groep als ze voldoen aan een van de exclusiecriteria die voor die groep zijn uiteengezet.

Details over de behandelingsregimes worden weergegeven in tabel 3.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandelingsopties in Cohorte 1 1. Nivolumab + ipilimumab (control, CIT behandelingscombinatie) 2. RO7247669 (CIT behandeling met één middel) 3. Atezolizumab + tiragolumab (CIT behandelingscombinatie) 4. RO7247669 + tiragolumab (CIT behandelingscombinatie) Behandelingsopties in Cohorte 2 1. RO7247669 + tiragolumab (CIT

behandelingscombinatie) In de toekomst kunnen extra CIT-behandelingen of behandelingscombinaties worden toegevoegd, en voor sommige CIT-behandelingen of behandelingscombinaties kan de start worden uitgesteld of opgeschort. Het aantal beschikbare CIT-behandelingen of behandelingscombinaties kan dus in de loop van het onderzoek toenemen of afnemen. De CIT-behandelingen of behandelingscombinaties van de controlegroep zullen gedurende de hele studie beschikbaar blijven voor inschrijving.

Inschatting van belasting en risico

Screening: Deelname aan de screening- en behandeltoewijzingsprocedures voor deze studie zal er niet toe leiden dat de gezondheid van de patiënt verbetert, maar de screeningprocedures kunnen aantonen dat hij/zij in aanmerking komt voor de studie.

Behandeling: De studiebehandeling kan de toestand van de patiënt verbeteren of hem/haar in remissie brengen, maar dat is niet zeker. De huidkanker kan op elk moment tijdens deze studie terugkomen of verergeren.

In Cohort 1 bestaat het risico dat een mogelijk curatieve operatie (verwijdering van lymfeklieren) wordt uitgesteld als gevolg van bijwerkingen van de studiemedicijnen.

In Cohort 2 kan de patiënt afzien van een goedgekeurde, standaard therapie met bewezen overlevingsvoordeel.

Bovendien:

- De patiënt kan de bijwerkingen of nadelige effecten van de studiebehandeling ondervinden, zoals beschreven in hoofdstuk 6 van de ICF.
- Er kan enig ongemak optreden door de metingen tijdens het onderzoek, zoals beschreven in hoofdstuk 7 van de ICF.
- Deelname aan het onderzoek kost extra tijd.
- De patiënten moeten zich houden aan de studieafspraken.

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124 Grenzacherstrasse 124
Basel CH-4070
CH

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124 Grenzacherstrasse 124
Basel CH-4070
CH

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)

Gedeelde inclusiecriteria voor cohort 1 en cohort 2 Patie*nten moeten aan alle volgende criteria voldoen om in aanmerking te komen voor cohort 1 en cohort 2: ondertekend formulier voor gei*nformeerde toestemming ECOG-performancestatus (PS) van 0 of 1 leeftijd > 18 jaar op het moment van de gei*nformeerde toestemming naar het oordeel van de onderzoeker in staat om zich aan het protocol te houden beschikbaarheid van een representatief tumormonster dat geschikt is voor biomarkertesting via centrale laboratoria Bij de screening worden bij alle patie*nten (behalve patie*nten in de inloophase voor veiligheid van cohort 2) tumorweefselmonsters afgenomen bij de baseline door middel van een biopsie van een gemetastaseerde lymfeklier (cohort 1) of andere gemetastaseerde laesie (cohort 2). Daarnaast wordt gearriveerd primair tumorweefsel ingediend van alle patie*nten, indien beschikbaar. Als er geen gearriveerd primair weefsel beschikbaar is (bijv. voor patie*nten met onbekende primaire tumor), is inschrijving toegestaan. Voor gearriveerd weefsel moet een in formaline gefixeerd, in paraffine ingebed (FFPE) tumormonster in een paraffineblok (bij voorkeur) met voldoende grootte en representatie van de tumorinhoud, bij voorkeur inclusief de invasieve marge, als het beschikbaar is, of ten minste 16 objectglaasjes met ongekleurde, vers gesneden, serie*le coupes worden ingediend samen met een bijbehorend

9 - EEN FASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, GERANDOMISEERD OVERKOEPELEND ONDERZOEK ...

25-05-2025

pathologierapport. adequate hematologische en eindorgaanfunctie, gedefinieerd door de volgende laboratoriumuitslagen, verkregen binnen 14 dagen vo*o*r aanvang van onderzoeksbehandeling: - ANC > $1,5 \times 10^9/l$ (1500 ul) - Lymfocytentelling > $0,5 \times 10^9$ cellen/l (500/ul) Borderline machine lymfocytentellingen kunnen worden bevestigd door een handmatige telling. - Aantal bloedplaatjes > $100 \times 10^9/l$ (100.000/ul) - Hemoglobine > 90 g/l (9 g/dl) - AST, ALT en ALP < $2,5 \times ULN$ met de volgende uitzonderingen: Voor cohort 2, patie*nten met gedocumenteerde levermetastasen: AST en ALT < $5 \times ULN$. Voor cohort 2, patie*nten met gedocumenteerde lever- of botmetastasen: ALP < $5 \times ULN$. - Totaal bilirubine < $1,5 \times ULN$, met de volgende uitzondering: Patie*nten met bekende ziekte van Gilbert: bilirubin < $3 \times ULN$ - Creatinine < $1,5 \times ULN$ of creatinineklaring > 30 ml/min (berekend met behulp van de Cockcroft-Gault-formule) - Serumalbumine > 25 g/l (2,5 g/dl) - Voor patie*nten die geen therapeutische anticoagulatie krijgen: INR of aPTT < $1,5 \times ULN$ voor patie*nten die therapeutische anticoagulatie krijgen: stabiel antistollingsregime (d.w.z. geen nieuwe trombose, trombo-embolisch voorval of bloedingsepisode binnen 3 maanden voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling) negatieve hiv-test bij screening met de volgende uitzondering: Patie*nten met een positieve HIV-test bij screening komen in aanmerking, mits ze stabiel zijn op antiretrovirale therapie, een CD4-telling van > 200/uL hebben en een niet-detecteerbare virale lading hebben Patie*nten zonder een voorafgaand positief hiv-testresultaat zullen bij screening een hiv-test ondergaan, tenzij dit volgens lokale regelgeving niet is toegestaan. negatieve test op hepatitis B-oppervlakteantilichaam (HBsAb) en negatieve test op totaal hepatitis B-kernantilichaam (HBcAb) bij de screening. Als een patie*nt een negatieve test op hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) en een positieve totale HBcAb-test bij de screening heeft, moet ook een hepatitis B-virus (HBV) DNA-test worden uitgevoerd om actieve HBV uit te sluiten. negatieve hepatitis C-virus (HCV) antilichaamtest bij de screening, of positieve HCV-antilichaamtest gevolgd door een negatieve HCV RNA-test bij de screening De HCV RNA-test wordt alleen uitgevoerd bij patie*nten met een positieve HCV-antilichaamtest. voor vruchtbare vrouwen: akkoord gaan met onthouding (afzien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of gebruik van anticonceptiemethodes voor mannen: instemming met onthouding (afzien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of gebruik van anticonceptiemethodes, en instemmen met afzien van spermadonatie Inlusiecriteria voor cohort 1 Patie*nten moeten aan alle volgende criteria voldoen om in aanmerking te komen voor cohort 1: Histologisch bevestigd, reseceerbaar melanoom in stadium III (T: T0, Tx of T1-4; N: cN1-3 pN1b/2b/3b; M: M0 volgens AJCC-8) en geen voorgeschiedenis van in-transit metastasen in de afgelopen 6 maanden Patie*nten kunnen primair melanoom vertonen met gelijktijdige regionale nodale metastase, of een voorgeschiedenis van primair melanoom of onbekend primair melanoom met klinisch gedetecteerde regionale nodale terugkeer, en kunnen behoren tot een van de volgende groepen: - primair cutaan melanoom met gelijktijdige klinisch/radiologisch duidelijke regionale lymfekliermetastasen - klinisch/radiologisch vastgesteld recidief melanoom t.h.v. het proximale regionale lymfeklier(en) bekken - klinisch/radiologisch gedetecteerd nodaal

melanoom (indien op e*e*n plaats) als gevolg van een onbekende primair Geschikt en gepland voor CLND (zoals beoordeeld door de chirurg voorafgaand aan randomisatie volgens lokale richtlijnen) Meetbare ziekte (ten minste e*e*n doellaesie) volgens RECIST v1.1 Ten minste e*e*n macroscopische lymfekliermetastase (meetbaar volgens RECIST v1.1) waaruit een biopt moet worden genomen. Inclusiecriteria voor cohort 2 Patie*nten moeten aan alle volgende criteria voldoen om in aanmerking te komen voor cohort 2: Levensverwachting > 3 maanden, zoals bepaald door de onderzoeker Histologisch bevestigd (gemetastaseerd) stadium IV- cutaan melanoom volgens AJCC-8 Ziekteprogressie tijdens of na ten minste e*e*n maar niet meer dan twee behandelingslijnen voor gemetastaseerde ziekte Tot twee lijnen van checkpoint-remmingstherapie (monotherapie of combinatietherapie) zijn toegestaan. Patie*nten met BRAF-mutatieziekte kunnen een aanvullende lijn van gerichte therapie hebben ontvangen (vo*o*r, intermitterend met of na de checkpoint-remmingstherapie) of kunnen gelijktijdige gerichte therapie en checkpoint-remmingstherapie hebben ontvangen als e*e*n combinatiebehandeling. Patie*nten met BRAF-gemuteerd melanoom met snel progressieve ziekte die niet eerder zijn behandeld met goedgekeurde gerichte therapiee*n komen niet in aanmerking. Patie*nten die adjuvante behandeling met checkpoint-remmingstherapie voor gelokaliseerd melanoom kregen, hebben een extra lijn van checkpoint-remmingstherapie nodig in de gemetastaseerde setting. Patie*nten die tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van de adjuvante behandeling een terugval of systemische progressie vertonen, kunnen in aanmerking komen en vereisen geen extra lijn van checkpoint-remmingstherapie.. Meetbare ziekte (ten minste e*e*n doellaesie) volgens RECIST v1.1 Ten minste e*e*n metastase (meetbaar volgens RECIST v1.1).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria voor cohort 1 en cohort 2 Patie*nten die aan een of meer van de volgende criteria voldoen, worden uitgesloten van toelating tot het onderzoek: Slijmvlies- en uveaal melanoom Acraal lentigineus melanoom is uitgesloten voor cohort 1. Voor cohort 2 is acraal lentigineus melanoom toegestaan; het percentage patie*nten mag echter niet meer zijn dan 20% van de responsbeoordeelbare patie*nten. Behandeling met experimentele therapie binnen 28 dagen vo*o*r aanvang van de onderzoeksbehandeling Behandeling met systemische immunostimulerende middelen (inclusief maar niet beperkt tot interferon [IFN] en interleukine [IL]-2) binnen 4 weken of 5 halfwaardetijden van het geneesmiddel (afhankelijk van welke periode het langst duurt), vo*o*r aanvang van de onderzoeksbehandeling Voorafgaande allogene stamceltransplantatie of transplantatie van een vast orgaan Bekende immunodeficië*ntie of aandoeningen waarvoor behandeling met systemische immunosuppressiva nodig is (waaronder, maar niet beperkt tot, cyclofosfamide, azathioprine, methotrexaat, thalidomide en anti-tumornecrosefactor-a middelen),

of verwachte behoefte aan systemische immunosuppressiva tijdens de onderzoeksbehandeling, met de volgende uitzonderingen: Patie*nten die vervangende doses corticosteroi*den gebruiken om hypofyse- of bijnierinsufficie*ntie te behandelen, komen in aanmerking voor het onderzoek. Patie*nten die acute, laaggedoseerde systemische immunosuppressieve medicatie of een eenmalige pulsdosis systemische immunosuppressieve medicatie (bijv. 48 uur corticosteroi*den voor een contrastmiddelallergie) hebben gekregen, komen in aanmerking voor het onderzoek. Patie*nten die een chronische lage dosis systemische behandeling met corticosteroi*den nodig hebben (d.w.z. een maximale dosis corticosteroi*den ≤ 10 mg/dag equivalent prednison) komen in aanmerking. Patie*nten die mineralocorticoi*den (bijv. fludrocortison), corticosteroi*den voor chronische obstructieve longziekte of astma, of laaggedoseerde corticosteroi*den voor orthostatische hypotensie of bijnierinsufficie*ntie hebben gekregen komen in aanmerking voor het onderzoek. Behandeling met een levend, verzwakt vaccin binnen 4 weken vo*o*r aanvang van de onderzoeksbehandeling, of verwachte behoefte aan een dergelijk vaccin tijdens de onderzoeksbehandeling of binnen 5 maanden na de laatste dosis onderzoeksbehandeling Actieve of voorafgaande auto-immuunziekte of immuundeficie*ntie, inclusief maar niet beperkt tot myasthenia gravis, myositis, auto-immune hepatitis, systemische lupus erythematosus, reumatoi*de artritis, inflammatoire darmziekte, antifosfolipide antilichaam-syndroom, Wegener-granulomatose, Sjo*gren-syndroom, Guillain-Barre*-syndroom of multipale sclerose, met de volgende uitzonderingen: Patie*nten met een voorgeschiedenis van auto-immuungerelateerde hypothyreoi*die die met schildkliervervangend hormoon worden behandeld komen voor het onderzoek in aanmerking. Patie*nten met gecontroleerde diabetes mellitus type 1 die met een stabiel insulinerégime worden behandeld komen voor het onderzoek in aanmerking. Patie*nten met eczeem, psoriasis, lichen simplex chronicus, of vitiligo met alleen dermatologische manifestaties (patie*nten met artritis psoriatica worden bijv. uitgesloten) komen in aanmerking voor het onderzoek, mits wordt voldaan aan alle volgende voorwaarden: - Huiduitslag moet $< 10\%$ van het lichaamsoppervlak bedekken. - Ziekte is bij baseline goed onder controle en vereist alleen laaggedoseerde topische corticosteroi*den. - Er is geen sprake van het optreden van acute exacerbaties van de onderliggende aandoening die psoraleen plus ultraviolet A-bestraling, methotrexaat, retinoi*den, biologische middelen, orale calcineurine-remmers, of zeer krachtige of orale corticosteroi*den vereisten binnen de voorafgaande 12 maanden. Voorgeschiedenis van idiopathische longfibrose, organiserende pneumonie (bijv. bronchiolitis obliterans), geneesmiddelgei*nduceerde pneumonitis of idiopathische pneumonitis, of aanwijzingen voor actieve pneumonitis op CT-scan (computertomografie) van de borstkas bij screening. Patie*nten met een voorgeschiedenis van CIT-gerelateerde pneumonitis graad < 2 komen in aanmerking. Voorgeschiedenis van maligniteit anders dan maligne melanoom binnen 2 jaar voorafgaand aan screening, met uitzondering van maligniteiten met een verwaarloosbaar risico op metastase of overlijden (bijv. percentage totale overleving [OS] na 5 jaar $> 90\%$), zoals adequaat behandeld carcinoom in situ van de cervix, niet-melanoom huidcarcinoom, gelokaliseerde prostaatkanker, ductaal carcinoom in situ of

baarmoederkanker in stadium I Actieve tuberculose (tbc) Ernstige infectie binnen 4 weken vo*o*r aanvang van de onderzoeksbehandeling, inclusief, maar niet beperkt tot ziekenhuisopname voor complicaties van infectie, bacterie*mie of ernstige pneumonie, of een actieve infectie die naar de mening van de onderzoeker van invloed kan zijn op de veiligheid van de patie*nt

Behandeling met therapeutische of profylactische orale of intraveneuze antibiotica binnen 2 weken vo*o*r aanvang van de onderzoeksbehandling

Ernstige cardiovasculaire aandoening, zoals hartaandoening volgens New York Heart Association (klasse II of hoger), myocardinfarct of cerebrovasculair accident binnen 3 maanden vo*o*r aanvang van de onderzoeksbehandeling, instabiele aritmie of instabiele angina

Ongecontroleerde hypertensie (gedefinieerd als systolische bloeddruk in rust > 150 mmHg en/of diastolische bloeddruk > 100 mmHg in twee of meer serie*le metingen)

Grote chirurgische ingreep, anders dan voor diagnose, binnen 4 weken vo*o*r aanvang van de onderzoeksbehandeling of verwachte noodzaak van een grote chirurgische ingreep anders dan CLND tijdens het onderzoek

Plaatsing van een katheter voor centraal-veneuze toegang (bijv. poort of iets dergelijks) wordt niet als een grote chirurgische ingreep beschouwd en is derhalve toegestaan.

Andere aandoeningen, stofwisselingsstoornissen, bevindingen bij lichamelijk onderzoek of klinische laboratoriumbevindingen waarbij het gebruik van een experimenteel geneesmiddel gecontra-indiceerd is of die de interpretatie van de resultaten kunnen bei*nvloeden, het vermogen van de patie*nt om deel te nemen aan het onderzoek kunnen verstoren of voor de patie*nt een hoog risico op complicaties van de behandeling kunnen inhouden

Voorgeschiedenis van ernstige allergische reacties op chimere of gehumaniseerde antilichamen of fusie-eiwitten

Bekende overgevoeligheid voor producten van ovariumcellen van de Chinese hamster of een recombinant humaan antilichaam

Bekende allergie of overgevoeligheid voor e*e*n of meer van de onderzoeksgeneesmiddelen of de hulpstoffen daarvan

Bekende intolerantie voor een van de geneesmiddelen die nodig zijn voor premedicatie (acetaminofen, ranitidine, difenhydramine en methylprednisolon)

Zwangerschap of borstvoeding, of intentie om tijdens het onderzoek zwanger te worden

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten een negatieve uitslag op een zwangerschapstest met serum hebben binnen 14 dagen vo*o*r aanvang van de onderzoeksbehandeling.

Komt alleen in aanmerking voor de controlegroep

Exclusiecriteria voor cohort 1

Patie*nten die aan een of meer van de volgende criteria voldoen, worden uitgesloten van cohort 1:

- Op afstand gemetastaseerd melanoom
- Voorgeschiedenis van in-transit metastasen in de afgelopen 6 maanden
- Eerdere radiotherapie
- Eerdere immunotherapie, waaronder anti-CTLA-4, anti-PD-1 en anti-PD-L1

therapeutische antilichamen en andere systemische therapie voor melanoom

Exclusiecriteria voor cohort 2

Patie*nten die aan een of meer van de volgende criteria voldoen, worden uitgesloten van cohort 2:

- Symptomatische, onbehandelde of progressieve CZS-metastasen

Asymptomatische patie*nten met behandelde CZS-laesies komen in aanmerking, op voorwaarde dat wordt voldaan aan alle volgende criteria: -

Meetbare

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	25-03-2022
Aantal proefpersonen:	30
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:	PD1-LAG3
Generieke naam:	RO7247669
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tecentriq
Generieke naam:	Atezolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	tiragolumab
Generieke naam:	Tiragolumab (RO7092284)

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Yervoy
Generieke naam:	Ipilimumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-10-2021

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2022

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-05-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-05-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-02-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-03-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2023
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	EUCTR2021-002147-29-NL
CCMO	NL78989.056.21