

Ipilimumab en Nivolumab bij de behandeling van maligne pleuraal mesotheliom: een fase II studie

Gepubliceerd: 22-08-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

De primaire doelstelling van het onderzoek is het bepalen van de DCR bij 12 weken combinatie behandeling van Nivolumab en Ipilimumab bij patiënten met progressieve MPM. De secundaire doelstellingen zijn:- Het bepalen van veiligheid van de combinatie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Mesotheliomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46045

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ipilimumab en Nivolumab bij maligne pleuraal mesotheliom: INITIATE

Aandoening

- Mesotheliomen

Synoniemen aandoening

borstvlieskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb, firma BMS

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ipilimumab, maligne pleuraal mesotheliom, Nivolumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: DCR (disease control rate) bij 12 weken.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten: progressievrije overleving, algehele overleving, algemene respons rate, veiligheid

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er sterven in Europa jaarlijks meer dan 5000 patiënten met maligne pleuraal mesotheliom (MPM) en dit zal naar verwachting toenemen tot meer dan 9000 in 2018. De standaardbehandeling voor patiënten in goede conditie is de combinatie chemotherapie bestaande uit cisplatine en een anti-folaat zoals pemetrexed of raltitrexed.

Hoewel de ziekte in één derde van de gevallen respondeert met deze aanpak, sterven de meeste patiënten binnen 24 maanden aan progressieve ziekte. Andere behandelcombinaties met neo-adjuvante chemotherapie gevolgd door chirurgie en radiotherapie zijn nog in onderzoek, maar kunnen alleen worden aangeboden aan fitte patiënten. Er zijn geen studies in tweede lijn of als onderhoudsbehandeling, die hebben geresulteerd in een verbetering van de algehele overleving. Veel patiënten worden doorverwezen naar fase I units voor experimentele therapieën. Daarom is er een on vervulde behoefte om nieuwe, veelbelovende behandelingen te vinden. Aangezien immunologische aspecten een belangrijke rol spelen in MPM is het een logische stap om de effecten van de immuun checkpoint remmers in deze ziekte

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het onderzoek is het bepalen van de DCR bij 12 weken combinatie behandeling van Nivolumab en Ipilimumab bij patiënten met progressieve MPM.

De secundaire doelstellingen zijn:

- Het bepalen van veiligheid van de combinatie behandeling van Nivolumab en

Ipilimumab bij patiënten met progressieve MPM

- Het bepalen van de DCR bij 6 maanden, PFS en OS in de studie populatie
- Het bepalen van de ORR , zoals gedefinieerd door de gemodificeerde RECIST criteria
- Het bepalen van de immunologische veranderingen in de tumoren voor en na 6 weken behandeling. Dit onderzoek zal de PD-L1 status en andere mogelijke biomarkers bepalen.

Onderzoeksopzet

Dit een prospectieve, monocenter, één-armige, fase II studie bij 33 patiënten met een niet resectable MPM, die ziekte progressie of terugkerende ziekte hebben na minstens 1 eerdere lijn met platinum-gebaseerde systemische behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Nivolumab zal elke 2 weken met een vaste dosis van 240 mg toegediend worden. Nivolumab zal gecombineerd worden met ipilimumab tijdens week 1, 7, 13 en 19 en zal toegediend worden voor het infuus van ipilimumab. Ipilimumab zal toegediend worden met een dosis van 1 mg/Kg. De patiënten zullen nivolumab monotherapie toegediend krijgen tijdens week 3, 5, 9, 11, 15 en 17. Vanaf week 21 zal Nivolumab elke 2 weken toegediend worden voor een maximale periode van 2 jaar of totdat er ziekte progressie is of wanneer er onacceptabele toxiciteit optreedt.

Inschatting van belasting en risico

Er wordt een ECG bij screening afgenomen. Een longfunctie onderzoek wordt bij screening, na 6 en 12 weken verricht. Nivolumab wordt elke 2 weken gegeven en daardoor wordt er elke 2 weken lichamelijk onderzoek en lab afgenomen (dit is vaker dan standaard gedaan zou worden). Tumorbeoordeling dmv CT-scan wordt elke 6 weken gedaan, dus dit is volgens de standaard. Het nadeel van deelname aan deze studie is dat er meer bloed afgenomen zal worden dan normaal. Ook zullen er 2 tumorbipten bij de patient afgenomen worden, wat eventueel een bloeding, lage bloeddruk, roodheid, bloeduitstorting, zwelling en/of infectie op de plaats van biopsie of ander ongemak, zoals beurs gevoel met zich mee kan brengen. Het verdovingsmiddel kan mogelijk een allergische reactie geven. Op de plek waar de biopsie verricht is, kan een litteken ontstaan. Indien een tumor in de long wordt aangeprikt kan een klaplong ontstaan. De patiënten krijgen allemaal Nivolumab en Ipilimumab en kunnen last krijgen van specifieke bijwerkingen behorende bij Nivolumab en Ipilimumab.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

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)

- * Getekend informed consent formulier
- * Leeftijd * 18 jaar
- * WHO-ECOG performance status 0 of 1
- * Kunnen voldoen aan het studie protocol, als de uitspraak van de onderzoeker
- * Patiënten met histologisch bewezen recidiverend maligne mesothelioom. Elk subtype van een pleurale maligne mesothelioom wordt toegestaan bij includering in de studie.
- * Progressieve ziekte na minstens 1 eerdere systemische behandeling met een platinum-gebaseerd doublet (zowel cisplatin als carboplatin zijn toegestaan) voor niet-resecteerbaar

MPM. Alle eerdere cytotoxische toxiciteiten moeten * graad 1 zijn voor registratie.

* Meetbare ziekte op CT scan, volgens de gemodificeerde RECIST criteria voor mesotheliom

* Levensverwachting * 12 weken

* Adequaat hematologisch en orgaan functioneren, gedefinieerd door de volgende laboratorium resultaten, die binnen 14 dagen voor de eerste onderzoeksbehandeling verkregen zijn

- Absolute neutrofielen (ANC) * 1500 cells/ μ L (zonder GCSF ondersteuning binnen 2 weken voor de eerste dag van de eerste kuur)

- WBC * 3000 cells/ μ L

- Lymfocyten * 250 cells/ μ L

- Bloedplaatjes * 100.000/ μ L (zonder transfusie binnen 2 weken voor kuur 1, dag 1)

- Hemoglobine * 5.6 mmol/L

- Serum albumin * 25 gr/L

- AST, ALT en alkalische fosfatase * 2.5 x ULN, met de volgende uitzonderingen: patiënten met gedocumenteerde lever of botmetastasen: alkalische fosfatase * 5 x ULN

- Serum bilirubine * 1.5 x ULN

Patiënten die bekend zijn met de Gilbert ziekte en die een serum bilirubine level * 3 x ULN, Mogen geïncludeerd worden.

- INR en aPTT * 1.5 x ULN

Patiënten die therapeutische anticoagulatie krijgen, moeten op een stabiele dosis zijn

- Kreatinine klaring * 45 mL/min

Cockcroft-Gault, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration of Modification of Diet in Renal Disease formulae mogen gebruikt worden: 24-uurs urine verzameling is niet vereist

* Vrouwen die niet postmenopausal zijn (* 12 maanden niet-therapie-geïnduceerd amenorrhea) of chirurgisch gesteriliseerd (afwezigheid van eierstokken en/of baarmoeder) en mannen met partners in de vruchtbare leeftijd moeten gebruik maken van adequate contraceptive (dubbele barriere geboorte controle) gedurende de onderzoeksbehandeling en tot en met 3 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel

* Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve serum of urine zwangerschapstest binnen 48 uur voor de eerste dosis van de behandeling hebben

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

* Medisch of psychologisch belemmerd om te voldoen aan het protocol

* Patiënten met alleen peritoneale MPM

* Eerdere maligniteit behalve adequaat behandelde basaalcellige of plaveiselcellige huidkanker, superficieel of in-situ blaaskanker of andere kanker waarvan de patient tenminste 5 jaar ziekte vrij is.

* Gelijktijdige deelname aan een andere klinische studie (naar de onderzoeker's oordeel)

* Ongecontroleerde pleurale/peritoneale effusie, percardiale effusie of ascites waarvoor terugkerende drainage noodzakelijk is (1 keer per maand of vaker)

* Ongecontroleerde tumor-gerelateerde pijn

Patiënten, die pijnmedicatie nodig hebben moeten een stabiele regimen hebben bij start van de studie

Symptomatische lesies, die in aanmerking komen voor palliatieve radiotherapie moeten voor inclusie behandeld zijn.

- * Eerdere behandeling met elke checkpoint inhibitor
- * Zwangere en zogende vrouwen
- * Patiënten met hersenmetastasen
- * Actieve autoimmuun ziekte in de voorgeschiedenis (b.v. pneumonitis; reumatische arthrititis; ernstige vorm van psoriasis; ongecontroleerde diabetes type I of hypothyreoïdie)
- * Idiopathische longfibrose (inclusief pneumonitis) in de voorgeschiedenis of onopgeloste geneesmiddel-geïnduceerde pneumonitis, organizing pneumonie, of actieve pneumonitis die zichtbaar is op de screenings CT-thorax scan
- * Relevante gastrointestinale ziekte in de voorgeschiedenis, inclusief, maar niet gelimiteerd tot de ziekte van Crohn, ulcererende colitis, terugkerende diverticulitis
- * Eerdere allogene beenmergtransplantatie of eerdere solide orgaantransplantatie
- * Bekende voorgeschiedenis van HIV
- * Patiënten met een HBV infectie in de voorgeschiedenis zijn eligible als het serologisch profiel overeenkomt met een herstelde infectie (gedefinieerd als een negatieve HBsAg test en een positief antilichaam tegen HBV core antigen (anti-HBc) antilichaam test) en de HbsAG test en HBV-DNA zijn beide negatief voor kuur 1, dag 1)
- * Patiënten met een HCV infectie in voorgeschiedenis moeten gescreend worden op HCV-RNA test voor kuur 1, dag 1 en zijn eligible als de test negatief blijkt te zijn
- * Andere serieuze gelijktijdige ziekte, inclusief:
 - Actieve tuberculose
 - Ernstige infecties binnen 4 weken voor kuur 1, dag 1
 - Significant cardiovasculaire ziekte (NYHA klasse III of IV), myocard infarct in de laatste 6 maanden, onstabiele angina, of onstabiele ritmestoornissen
 - Significante long- (astma of COPD) of leverziekte of andere ziekte die door de onderzoeker als een ongerechtvaardigd hoog risico voor de onderzoeksbehandeling wordt beschouwd.
- * Grote chirurgische handelingen binnen 28 dagen voor kuur 1, dag 1
- * Gelijktijdig gebruik van medicijnen:
 - Behandeling met systemische immunosuppressieve medicatie, inclusief maar niet gelimiteerd tot prednison (met specifieke uitzonderingen; zie hieronder), cyclofosfamide, azathioprine, methotrexate, thalidomide, en anti-tumor necrose factor (anti-TNF) middelen) binnen 2 weken voor kuur 1, dag 1.
 - Het gebruik van geïnhaleerde corticosteroiden en minerale-corticosteroiden (bv, fludrocortison) is toegestaan
 - Het gebruik van systemische prednisone met een dosis van 10 mg per dag of lager (of equivalent) is toegestaan
- * Toediening van een levend, verzwakt vaccine binnen 4 weken voor kuur 1, dag 1

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-12-2016
Aantal proefpersonen:	33
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:	22-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2016
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2016-001599-31-NL
CCMO	NL57471.031.16