

Fase 2 studie met de combinatie van Vemurafenib met Cobimetinib in BRAF V600 gemuteerde melanoom patiënten om het LDH te normaliseren en de immunotherapie met Nivolumab en Ipilimumab te optimaliseren (COWBOY)

Gepubliceerd: 12-01-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primair doel:- Vergelijk de doeltreffendheid van inductiebehandeling vemurafenib + cobimetinib gevolgd door behandeling met ipilimumab + nivolumab (Arm A) versus upfront behandeling met ipilimumab + nivolumab (Arm B) Secundair doel:- Beschrijf de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46997

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COWBOY

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, Melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COWBOY, Immuuntherapie, LDH, Melanoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vergelijk de beste overall repons rate (BORR) volgens RECIST 1.1 in beide armen bij week 18 van start behandeling

Secundaire uitkomstmaten

- progressie-vrije overleving volgens RECIST 1.1
- totale overleving
- percentage van graad 3.4 toxiciteit volgens CTC4.03
- percentage van aanhoudende respons, percentage patiënten die re-inductie nodig hebben, percentage respons na re-inductie
- veranderingen in tumor-specifieke T-cel responsen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De combinatie van ipilimumab en nivolumab induceert een relatief hoge en veelbelovende diepte van respons in laat stadium melanoom. Echter, ook al het duurt enige tijd voordat een respons optreedt, er is toch een significant aantal patiënten die geen baat hebben bij behandeling. In tegenstelling tot immunotherapie, kan targeted therapie (BRAF en MEK remmers) een snellere en betere respons bewerkstelligen die vaak van kortere duur is, zelfs in combinatie

Patiënten met verhoogde serum LDH reageren minder snel op immunotherapie in vergelijking met patiënten met normale LDH niveaus. Dit betekent niet dat

dergelijke patiënten helemaal niet profiteren van immunotherapie.

Dit roept de vraag op of de respons op immunotherapie verbeterd kan worden door upfront vermindering van tumorlast en normalisatie van LDH. Wij postuleren dat inductietherapie met een combinatie van BRAF + MEK remmer, en de daaropvolgende LDH normalisatie, de respons kan verbeteren tot waardes gezien in LDH normale patiënten.

Om deze vraag te beantwoorden hebben we een gerandomiseerde fase 2 trial opgezet om de respons op ipilimumab + nivolumab versus ipilimumab + nivolumab na 6 weken vemurafenib + cobimetinib inductie bij patiënten met verhoogde serum LDH te vergelijken.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

- Vergelijk de doeltreffendheid van inductiebehandeling vemurafenib + cobimetinib gevolgd door behandeling met ipilimumab + nivolumab (Arm A) versus upfront behandeling met ipilimumab + nivolumab (Arm B)

Secundair doel:

- Beschrijf de duur en overall overleving na behandeling met vemurafenib + cobimetinib gevolgd door behandeling met ipilimumab + nivolumab (Arm A) in vergelijking met behandeling met ipilimumab + nivolumab (Arm B)
- Beschrijf de mate en aard van toxiciteit gezien in beide studie armen
- Beschrijf de mate van duur van respons bij respons-gestuurde behandeling met vlakke dosis onderhoudsdosering nivolumab (240 mg, q2w)
- Bepalen van de immuun-activerende capaciteit van inductietherapie met vemurafenib + cobimetinib gevolgd door behandeling met de combinatie ipilimumab + nivolumab
- Evaluer de veranderingen in systemische immuuncompetentie

Onderzoeksopzet

Dit is een tweearmige fase 2 studie waarvoor 200 patiënten met BRAFV600E/K mutatie-positief, laat stadium melanoma met een verhoogde baseline LDH waarde ($> \text{ULN}$, $< 5 \times \text{ULN}$) 1:1 worden gerandomiseerd (gestratificeerd volgens LDH) om te worden behandeld met óf vemurafenib + cobimetinib gevolgd door ipilimumab + nivolumab (Arm A) óf de standaard eerstelijns behandeling ipilimumab + nivolumab (Arm B). Vervolgens zullen patiënten in beide armen op een respons-gestuurde manier worden behandeld met de vlakke onderhoudsdosis nivolumab (240mg, q2w).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen 1:1 worden gerandomiseerd voor behandeling met ofwel het schema van 6 weken vemurafenib 960 mg bid 28 dagen + cobimetinib 60 mg QD 21-dag, 7 dagen off

(21/7), direct gevolgd door 4 kuren ipilimumab 3 mg/kg q3wk ,+ nivolumab 1 mg/kg q3wk (Arm A) of de eerstelijns standaard behandeling 4 kuren ipilimumab 3 mg/kg q3wk + nivolumab 1 mg/kg q3wk (Arm B). Vervolgens zullen patiënten in beide armen op een respons-gestuurde wijze de nivolumab onderhoudsdosering (240 mg, q2w) ontvangen gebaseerd op de respons in week 18

Inschatting van belasting en risico

De combinatietherapie ipilimumab + nivolumab en de combinatietherapie vemurafenib + cobimetinib zijn beide getest als veilig en effectieve behandelopties bij de behandeling van melanoompatienten, en zijn goedgekeurde behandeling voor het laat stadium melanoom

De gecombineerde toediening van ipilimumab + nivolumab heeft een hogere anti-melanoom activiteit dan monotherapie met ofwel nivolumab of ipilimumab, maar is ook geassocieerd met een verhoogde toxiciteit. Een belasting voor patiënten die niet verschilt van de huidige standaard combinatiebehandeling.

Een extra belasting zou echter in theorie kunnen ontstaan indien de voorbehandeling met vemurafenib + cobimetinib de toxiciteit van latere ipilimumab + nivolumab verhoogt. Momenteel is hier geen indicatie voor, aangezien wij al een pilotstudie met inductiebehandeling vemurafenib gevolgd door ipilimumab zonder verhoogde toxiciteit hebben uitgevoerd.

Een andere extra belasting voor patiënten die deelnamen aan dit onderzoek (vergeleken met combinatietherapie met BRADi + MEKi of ipilimumab + nivolumab buiten het onderzoek) zijn de optionele extra tumor biopsieën die alleen uit toegankelijke laesies (lymfklier of subcutane laesies worden aanbevolen) worden genomen, en nog meer bloedafname.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA

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)

Leeftijd: > 18 jaar

ECOG status 0-2

Histologisch of cytologisch bevestigd stadium IV of niet-resectabel stadium III, BRAF V600E/K gemuteerd melanoom

Meetbare ziekte volgens RECIST 1.1

Getekend en gedateerde toestemmingsverklaring

Geen eerdere immuuntherapie behandeling gericht op CTLA-4, PD-1 of PD-L1

Geen eerdere behandeling met BRAFi en/of MEKi

Geen immunosuppressieve medicatie

Lab waarden bij screening moeten 10 dagen voor randomisatie aan het volgende

voldoen:;WBC $\geq 2.0 \times 10^9/L$, Neutrofielen $\geq 1.0 \times 10^9/L$, bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$,

Hemoglobine $\geq 5.0 \text{ mmol/L}$

Creatinine $\leq 2 \times \text{ULN}$

ASAT, ALAT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ ($\leq 5 \times \text{ULN}$ voor patiënten met lever metastases)

Bilirubine $\leq 2 \times \text{ULN}$

LDH $> \text{ULN}$, $< 5 \times \text{ULN}$

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Niet van toepassing

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-02-2017
Aantal proefpersonen:	200
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
ClinicalTrials.gov	NCT02968303
CCMO	NL58446.091.16