

Safe Stop IPI-NIVO Trial: Vroegtijdige stopzetting van nivolumab bij het bereiken van een (bevestigde) volledige of gedeeltelijke respons bij patiënten met irresectabel stadium III of gemetastaseerd melanoom behandeld met eerstelijns ipilimumab-nivolumab

Gepubliceerd: 26-10-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516938-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel van dit onderzoek is het evalueren van de mate van aanhoudende respons 12 maanden na aanvang van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53859

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Safe Stop ipi-nivo

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

maligne melanoom, Melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: NFU transformatiedeel

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ipilimumab-nivolumab, Melanoom, Nivolumab, Respons

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van dit onderzoek is het responspercentage, gedefinieerd als het percentage aanhoudende responsen (CR en PR) volgens RECIST v1.1 op 12 maanden na de eerste start van eerstelijns ipilimumab-nivolumab bij patiënten met irresectabel stadium III of gemetastaseerd melanoom.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen van deze studie omvatten de evaluatie van:

A. Patiëntresultaten:

1. Aanhoudende respons 24 maanden na start van eerstelijnsbehandeling met ipilimumab-nivolumab
2. Response (CR/PR) op verschillende tijdstippen
3. Duur van respons (CR/PR) gemeten tot progressieve/recidiverende ziekte
4. Melanoomspecifieke overleving gemeten vanaf de start van de eerstelijnsbehandeling met ipilimumab-nivolumab tot aan melanoomgerelateerd overlijden
5. Totale overleving (OS) gemeten vanaf de start van de eerstelijnsbehandeling

met ipilimumab-nivolumab tot overlijden door welke oorzaak dan ook

6. Impact van stopzetting van de behandeling op (S)AE's

7. Totaal responspercentage (ORR) volgens RECIST v1.1 bij opnieuw behandelde patiënten

8. Noodzaak en haalbaarheid van herstart (systemische) behandeling voor melanoom

9. Ziektecontrole (CR/PR/SD/niet PD) na herstart (systemische) behandeling voor melanoom

B. Kosteneffectiviteitsanalyse

1. Impact op productiviteit met betrekking tot betaald en onbetaald werk

2. Impact op de middelen voor de gezondheidszorg

3. Impact van vroegtijdige stopzetting van de behandeling op uren mantelzorg

C. Beoordeling van de kwaliteit van leven bij patiënten met irresectabel

stadium III of gemetastaseerd melanoom die niet vroegtijdig met de

nivolumab-onderhoudstherapie begonnen of de nivolumab-onderhoudstherapie

vroegtijdig stopzetten. Patiënten vullen de QoL-vragenlijsten in bij inclusie,

elke 12 weken in het eerste jaar van follow-up, elke 4 maanden in jaar 2, elke

6 maanden in jaar 3 en één set vragenlijsten in jaar 5.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Op basis van de belangrijkste klinische onderzoeken wordt combinatietherapie met ipilimumab en nivolumab gewoonlijk stopgezet in geval van ziekteprogressie,

ernstige toxiciteit of na een behandelingsduur van maximaal 2 jaar. Er zijn echter duurzame tumorresponsen waargenomen na vroegtijdige stopzetting van het ipilimumab-nivolumab-schema bij patiënten met irresectabel stadium III of gemetastaseerd melanoom die een tumorrespons bereiken. In de klinische praktijk staakt een toenemend aantal artsen de behandeling op individuele basis, bijvoorbeeld bij het bereiken van een volledige respons (CR) of gedeeltelijke respons (PR), of op verzoek van de patiënt. Vanuit toxiciteits-, economisch en patiëntperspectief verdient een kortere behandelingsduur uiteraard de voorkeur, maar de veiligheid van vroegtijdige stopzetting van het ipilimumab-nivolumab-schema is niet prospectief geëvalueerd in de klinische praktijk.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516938-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel van dit onderzoek is het evalueren van de mate van aanhoudende respons 12 maanden na aanvang van de behandeling bij patiënten met irresectabel stadium III of gemetastaseerd melanoom die worden behandeld met eerstelijns ipilimumab-nivolumab en die de behandeling vroegtijdig stopzetten bij het bereiken van een (bevestigde) CR of PR volgens RECIST v1.1.

Onderzoeksopzet

Dit is een landelijke, multicenter, prospectieve, eenarmige interventiestudie in Nederland.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Stopzetting van de (onderhouds)behandeling met nivolumab bij het bereiken van CR of PR.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden behandeld en beoordeeld volgens de standaard van zorg in Nederland. Aangezien nivolumab vroegtijdig zal worden stopgezet, kan deelname aan deze studie de werkzaamheid van de behandeling beïnvloeden, wat als primaire doelstelling van deze studie zal worden geëvalueerd. Als gevolg hiervan kan deelname aan deze studie de klinische uitkomst en zelfs de overleving van deze patiënten beïnvloeden. Echter, aangezien een toenemend aantal artsen deze behandeling voortijdig (vóór 2 jaar) stopzet op individuele basis bij het bereiken van (bevestigde) CR of PR, wordt het extra risico van deelname aan dit onderzoek als beperkt beschouwd in vergelijking met de dagelijkse klinische praktijk.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
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)

- 18 jaar of ouder
- irresectabel stadium III of gemetastaseerd melanoom
- Behandeld met ten minste één dosis eerstelijns ipilimumab-nivolumab en beschouwd als een kandidaat voor onderhoudsbehandeling met nivolumab.
 - o Eerdere systemische behandeling, inclusief ICI's, in (neo)adjuvante setting voor reseceerbaar melanoom is toegestaan
 - o In dit protocol is nivolumab-onderhoudstherapie uitwisselbaar met

pembrolizumab-onderhoudstherapie.

- Evaluatie van de respons volgens RECIST v1.1 met behulp van een diagnostische CT die doellaesies documenteert om de 12 (-2/+6) weken vanaf het begin van ipilimumab-nivolumab;

o Voor patiënten met CR op een diagnostische CT bij responseevaluatie, is een lage dosis CT (die gewoonlijk deel uitmaakt van 18FDG-PET/CT) toegestaan **bij baseline

o Voor patiënten met PR op een diagnostische CT bij de evaluatie van de respons, is een CT met een lage dosis (die gewoonlijk deel uitmaakt van 18FDG-PET/CT) toegestaan **als er voldoende doellaesies meetbaar zijn voor de evaluatie van de respons volgens de criteria van RECIST v1.1.

o In geval van asymptomatische hersenmetastasen voorafgaand aan de start van eerstelijns ipilimumab-nivolumab, dient de intracerebrale tumorrespons te worden bevestigd met behulp van een MRI voorafgaand aan inclusie

- Patiënten moeten worden opgenomen na de eerste CR/PR of de eerste bevestigde CR/PR volgens RECIST v1.1

o Opname moet niet later plaatsvinden dan 5 weken na de eerste bevestigde CR/PR

o In geval van SD bij eerste responseevaluatie, is bevestigde CR/PR vereist voor opname

o Patiënten moeten in aanmerking komen en bereid zijn te stoppen met nivolumab

binnen 4 (+1) weken na opname, d.w.z. eerste CR/PR of eerste bevestigde CR/PR

o uiterlijk 9 maanden na aanvang van de behandeling met ipilimumab-nivolumab

- Aanwezigheid van MRI-hersenen voor screening van hersenmetastasen (voorafgaand aan stopzetting van ipilimumab-nivolumab)

- Deelnemers met eerder lokaal behandelde hersenmetastasen mogen deelnemen als ze aan de volgende criteria voldoen:

o volledig asymptomatische hersenmetastasen bij inclusie

o MRI van de hersenen bij baseline en voor evaluatie van de respons tijdens de behandeling

- Getekend en gedateerd toestemmingsformulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met SD/PD volgens RECIST v1.1

- Kwaadaardige ziekte anders dan behandeld in deze studie. Uitzonderingen op deze uitsluiting zijn de volgende: maligniteiten die curatief werden behandeld en niet zijn teruggekomen binnen 2 jaar voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling; volledig weggesneden basaalcel- en plaveiselcelcarcinoom en elk volledig weggesneden carcinoom in situ.

- Aanwezigheid van symptomatische hersenmetastasen

* voorafgaand aan eerstelijnsbehandeling met ipilimumab-nivolumab, of;

* wanneer gedefinieerd als nieuwe of progressieve hersenmetastasen op het moment van deelname aan het onderzoek;

* hersenmetastasen waarvoor behandeling met steroïden nodig was in de laatste 8

weken voor deelname aan het onderzoek

Opmerking: Een incidentele epileptische aanval veroorzaakt door een hersenlaesie wordt niet beschouwd als een uitsluitingscriterium.

(mits aan de overige in- en exclusiecriteria wordt voldaan);

- Aanwezigheid van leptomeningeale metastasen;
- Systemische behandeling met chronische steroïden (>10 mg/dag prednison of equivalent) bij inclusie of patiënten die een andere tweedelijns immunosuppressieve therapie nodig hebben of nodig hadden (bijv. infliximab, mycofenolaatmofetil) voor de behandeling van irAE's. Opmerking: lokale steroïden zoals lokale, inhalatie-, nasale en oftalmische steroïden zijn toegestaan.
- Elke psychologische, familiale, sociologische of geografische aandoening die de naleving van het onderzoeksprotocol en het follow-upschema mogelijk belemmert; die voorwaarden moeten met de patiënt worden besproken vóór registratie in het onderzoek. Dit betekent elke aandoening of omstandigheid die de patiënt ervan weerhoudt op de poliklinische controles te verschijnen en/of de CT-scan te ondergaan of die de patiënt ervan weerhoudt de vragenlijst (correct) in te vullen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 13-06-2023

Aantal proefpersonen: 80

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: KEYTRUDA

Generieke naam:	pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	OPDIVO
Generieke naam:	nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	YERVOY
Generieke naam:	ipilimumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	CTIS2024-516938-34-00
EudraCT	EUCTR2022-002673-28-NL
CCMO	NL82177.078.22