

Een fase I/IIa onderzoek met BMS-986016 (een monoklonaal antilichaam tegen anti-LAG3) alleen of in combinatie met nivolumab bij proefpersonen met gevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 25-07-2016 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508067-70-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Onderzoeksdoelstelling: De primaire doelstelling is het bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid, dosisbeperkende toxiciteiten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54526

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA224-020 fase 1/2a van BMS-986016 (Anti-LAG3) met of zonder nivolumab

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

gevorderde solide tumoren, kanker

Aandoening

Patients with Advanced Solid Tumors (see protocol for tumor types)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry (Bristol-Myers Squibb)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anti-LAG-3, nivolumab, solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

Het primaire eindpunt van dit fase 1/2a onderzoek is de veiligheid, zoals gemeten door de mate van bijwerkingen, ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE), sterfgevallen, en laboratoriumafwijkingen, geëvalueerd tijdens de behandeling en tot 135 dagen na de laatste behandeling. Alle patiënten die ten minste één dosis van BMS-986016 of nivolumab ontvangen hebben, worden op veiligheid geanalyseerd.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Werkzaamheid: De beste algemene respons (best overall response, BOR), objectieve responspercentage ((objective response rate, ORR), dwz. CR + PR), ziekte controlepercentage (disease control rate, DCR) na 12 weken, duur van de respons (duration of response, DOR) en progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) worden geëvalueerd op basis van RECIST v1.1 criteria. Herkenningspunt PFS-percentages worden op vooraf bepaalde tijdstippen, bijv. 24 weken beoordeeld.

Farmacokinetiek: Geselecteerde BMS-986016 PK-parameters, zoals Cmax, Ctrough, Tmax, AUC (TAU), CLT en AI, worden vanuit concentratie-tijdgegevens tijdens cyclus 1 en cyclus 3 beoordeeld.

Immunogeniciteit: Het aandeel van de proefpersonen die specifieke ADA voor ofwel BMS-986016 of Nivolumab ontwikkelt, wordt tijdens de behandeling en tot 135 dagen na de laatste behandeling in nabehandelings-follow-up gemeten.

Ecg: In de delen A en B, wordt QTc beoordeeld door een centrale lezer voor Ecg, verzameld bij follow-up bezoek 1, evenals op dag 1 van cyclus 1 en cyclus 3 bij de pre-dosis en 4 uur na de dosis.

Verkennde eindpunten:

Biomarkers: Biomarker eindpunten uit perifere bloed kunnen maatregelen zoals niveaus van oplosbare factoren en karakterisering door immunofenotypering bij elke gepland tijdstip omvatten, maar zijn hier niet beperkt tot.

Biomarker eindpunten van tumorbiopsieën kunnen maatregelen als niveau van immuuncelinfiltratie, somatische mutatie belasting, expressie van IFN-respons genen, functionele status en diversiteit van T-cel receptor repertoire en expressie van lymfocyt activatie gen 3 (LAG-3),

hoofd-histocompatibiliteitscomplex (major histocompatibility complex, MHC) klasse II, PD-1, en PD-L1 omvatten, maar zijn hier niet beperkt tot.

Farmacokinetiek: PK-parameters omvatten nivolumab concentratie-tijdgegevens op geselecteerde *door* (Ctrough) en einde-van-infusie (end-of-infusion, EOI)

tijdstippen op basis van metingen verzameld voor maximaal 135 dagen tijdens de

nabehandlings-follow-up.

Werkzaamheid: Herkenningpunt totale overleving wordt een verkennend eindpunt voor werkzaamheid bij patiënten die alleen met BMS-986016 en in combinatie met nivolumab werden behandeld.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond van het onderzoek:

Achtergrond van nivolumab (BMS 936558) en BMS-986016 en uitleg over de opzet van onderzoek

Het onderzoek omvat twee geneesmiddelen, nivolumab en een lymfocytactiveringsgen-3 (LAG3) monoklonaal antilichaam:

- Nivolumab is is een volledig humaan monoklonaal antilichaam dat zich bindt aan PD-1 met nanomolaire affiniteit en een hoge mate van specificiteit, zodat binding van PD-1 aan diens liganden PD-L1 en PD-L2 wordt uitgesloten. Resultaten uit klinische onderzoeken in fase 1 en 2 toonden volledige respons (complete response, CR), partiële respons (PR) en gemengde respons aan bij patiënten met gevorderde tumoren, waaronder onder meer colorectale kanker, longkanker, melanoom en niercelcarcinoom (renal cell carcinoma, RCC).
- BMS-986016 (anti-LAG-3) is een onderzoeksproduct waarvan gedacht wordt dat het werking toont door binding aan en blokkering van een molecuul genaamd lymfocytactiveringsgen-3 (LAG-3). LAG-3 is een eiwit dat tot expressie komt op het celoppervlak van geactiveerde CD4+ en CD8+ T-cellen en de deelverzamelingen van naturalkiller- (NK) en dendritische cellen. Het is gerapporteerd dat LAG-3 een belangrijke rol speelt bij het bevorderen van de regulerende T-celactiviteit (Treg) en het negatief reguleren van T-celactivering en proliferatie. Antilichamen die LAG-3 blokkeren, kunnen mogelijk voorkomen dat LAG-3 het immuunsysteem uitschakelt, waardoor het de kankercellen kan herkennen en uw lichaam kan helpen bij het uitschakelen ervan.

Er is in de literatuur een toenemende hoeveelheid bewijs beschikbaar voor de sterke synergie tussen de blokkerende signaalpaden PD-1 en LAG-3, die de verdraagzaamheid van zowel eigen als tumorantigenen lijkt te mediëren, en dual genetisch gemanipuleerde muizen toonden aanzienlijk verbeterde overleving bij en klaring van meerdere transplanteerbare tumoren. Gecombineerde blokkering van T-cel checkpointmoleculen, zoals CTLA-4, PD-1 en LAG-3, heeft geleid tot de

ontdekking van één van de belangrijkste kenmerkende moleculen geassocieerd met T-celuitputting, de negatieve T-celregulator LAG-3, en tot de ontwikkeling van het antagonistische LAG-3-antilichaam BMS-986016.

Een initiële evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (FK) en farmacodynamiek zal worden uitgevoerd in een escalatiegroep met BMS-986016 als monotherapie. Het voorstel is dat dit antilichaam in ogenschouw genomen wordt voor de behandeling van verschillende maligniteiten in combinatie met nivolumab (een anti-PD-1-antilichaam) als een T-celkerntherapie, met als doel:

- het verhogen van het aantal, type en de duur van respons bij tumoren die gekend zijn om te reageren op T-cel checkpointremmers*
- het redden van een adaptieve respons als patiënten refractair zijn voor T-cel checkpointremmers en klinisch progressief zijn; en/of
- het versterken van de antitumoractiviteit bij maligniteiten die geassocieerd worden met chronische virusinfecties (bijv. humaan papillomavirus (HPV), Epstein-Barrvirus (EBV), hepatocellulair carcinoom (HCC), hepatitis B-virus (HBV), enz.)

Nederland zal volgens de planning vanaf deel C deelnemen aan het onderzoek. In deze cohorten worden de geneesmiddelcombinaties tweemaal per week toegediend gedurende maximaal 96 weken, afhankelijk van de respons op de behandeling. CA224020 bestaat op dit moment uit 4 onderdelen. Deel A en deel B omvatten een 3 + 3 + 3 dosisescalatie-opzet waarin BMS-986016 als een enkel middel (deel A) of in combinatie met nivolumab als opeenvolgende infusie (deel B) wordt toegediend bij proefpersonen met gevorderde solide tumoren.

Deel C bestaat uit uitbreidingcohorten van telkens ongeveer 25-40 proefpersonen in beperkte ziektepopulaties (en verdere uitbreiding met ongeveer 90-120 proefpersonen in geselecteerde cohorten op basis van veiligheids- en werkzaamheidsprofielen) waarin BMS-986016 in combinatie met nivolumab als opeenvolgende infusie wordt toegediend. De opzet van het onderzoek in deel B levert een algoritme voor een enkele dosis op, ontworpen om op accurate wijze de beste dosis te vinden en het aantal patiënten te minimaliseren dat behandeld wordt met doses die wellicht geen effect hebben op de kanker.

De aanvangsdoses voor deel B zijn geselecteerd op basis van alle beschikbare niet-klinische gegevens uit onderzoeken naar de combinatie en BMS-986016 als monotherapie en toenemende gegevens over klinische veiligheid en farmacokinetiek uit de monotherapie in deel A.

De dosering voor proefpersonen in deel C zal worden overeengekomen door onderzoekers en de sponsor op basis van de dosering die in deel B veilig bleek. In deel B en C zal bij de opeenvolgende infusie van de beide geneesmiddelen als eerste nivolumab en daarna BMS-986016 worden toegediend.

Dit onderzoek maakt gebruik van een standaard dosisesescalatie en uitbreiding, aangezien het de gemakkelijkere van de 2 methoden is en kan leiden tot minder doseringsfouten. De invloed van het lichaamsgewicht op de FK van nivolumab is klein en de dosis-responsrelatie relatief gelijkmatig nabij het dosisniveau 3 mg/kg (de op dit moment gelicentieerde dosis voor nivolumab voor melanoom en longkanker), wat aangeeft dat nivolumab in dit onderzoek ook als een standaarddosis kan worden toegediend in combinatie met BMS-986016.

De primaire doelstelling van het gehele onderzoek is het bekijken van de veiligheid en de beheersbaarheid van het onderzoeksgeneesmiddel BMS906016 in combinatie met nivolumab (BMS 936558) voor patiënten met gevorderde kankers. Deel B van het onderzoek zal gekeken worden naar het bepalen van de beste dosiscombinatie voor de twee geneesmiddelen. Zodra dit bepaald is, zal de meerderheid van de patiënten worden toegevoegd aan deel C van het onderzoek, waarin gekeken zal worden naar de werkzaamheid van de geneesmiddelcombinatie tegen de tumor.

Hoewel de gegevens tot op dit moment aangeven dat dit in de toekomst een nuttig geneesmiddel kan zijn voor de behandeling van kanker, is er in dit stadium geen garantie dat het geneesmiddel werkzaam is geven kanker bij menselijke proefpersonen.

Het doel van gereviseerd protocol 10 is

- 1) vier extra cohorten toe te voegen aan de combinatiedosis van onderdeel B: 480 mg, 960 mg, 1440 mg en 1600 mg BMS-986016 (relatlimab) + 480 mg nivolumab, iedere vier weken (Q4W),
- 2) het wijzigen van de statistische dosisescallatiemethode voor Onderdeel B van 3+3+3 naar een adaptief Copula-ontwerp op basis van het Bayesiaans logistisch regressiemodel (BLRM), dat het veiligheidsprofiel preciezer zal voorspellen,
- 3) het wijzigen van de periode voor dosisbeperkende toxiciteit van 8 weken naar 6 weken
- 4) het toevoegen van cohorten voor blootstellingsreactie-evaluatie in Onderdeel E (deelnemers met melanoom die ziekteprogressie ervaarden tijdens een eerdere anti-PD-1-therapie en deelnemers met melanoom die niet eerder een systemische antikankertherapie hebben ontvangen voor niet-resecteerbaar of metastaserend melanoom).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508067-70-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Onderzoeksdoelstelling:

De primaire doelstelling is het bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid, dosisbeperkende toxiciteiten (dose-limiting toxicities, DLT*s) en maximaal verdraagbare dosis (maximum tolerated dose, MTD) van BMS-986016 apart

toegediend en in combinatie met nivolumab bij proefpersonen met gevorderde solide tumoren.

De co-primaire doelstelling in dosisuitbreidingsdeel C is het onderzoeken van de voorlopige werkzaamheid van BMS-986016 in combinatie met nivolumab, gemeten op basis van totale respons, ziektecontrolepercentage en duur van respons.

De secundaire doelstellingen zijn:

- Het karakteriseren van de farmacokinetiek (FK) van BMS-986016, apart toegediend en in combinatie met nivolumab.
 - Het onderzoeken van de voorlopige totale respons (overall response rate, ORR) en/of ziektecontrolepercentage (disease control rate, DCR) van BMS-986016, apart toegediend en in combinatie met nivolumab bij proefpersonen met gevorderde solide tumoren in deel A en B, dosisescalatie.
 - Het karakteriseren van de immunogeniciteit van BMS-986016, apart toegediend en in combinatie met nivolumab.
- In deel a en B het beoordelen van de werking van BMS-986016 op QTc, apart toegediend en in combinatie met nivolumab.

Toegevoegd via herzien protocol 12:

Deel E:.

Het klinisch voordeel evalueren van de 480 mg BMS-986016 + 480 mg nivolumab Q4W doseringsregime met DOR bij melanoom deelnemers die niet ontvangen voorafgaand systemische antikanker therapie voor onreseceerbaar of gemetastaseerd melanoom en voor melanoom deelnemers die ziekte hebben ervaren progressie op eerdere anti-PD-1 therapie.

Verkennde doelstellingen zijn:

- Het evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van de combinatietherapie door middel van opeenvolgende infusiebehandeling.
- Het beoordelen van de farmacodynamische effecten van BMS-986016, apart toegediend en in combinatie met nivolumab, op basis van geselecteerde biomarkers in het perifere bloed en tumorbipten.
- Het karakteriseren van de T-celfunctie tijdens BMS-986016 als monotherapie en BMS-986016 als combinatietherapie met nivolumab.
- Het beoordelen van de algehele overleving aan de mijlpaal van 2 jaar bij proefpersonen behandeld met BMS-986016 apart toegediend en in combinatie met nivolumab.
- Het verkennen van de blootstelling-responsrelatie bij proefpersonen behandeld met BMS-986016 als monotherapie of in combinatie met nivolumab.

- Het onderzoeken van de relatie tussen de klinische werkzaamheid en perifere en tumorbiomarkers.

Het hoofddoel van Onderdeel E is het aantonen dat het dosisregime van 480 mg BMS-986016 + 480 mg nivolumab Q4W significant betere klinische voordelen oplevert voor deelnemers ten opzichte van de 160 mg BMS-986016 + 480 mg nivolumab Q4W-dosis, zichtbaar als een toegenomen ORR; door middel van tussentijdse vergelijking tussen doseringen bij deelnemers met melanoom die niet eerder een systemische antikankertherapie hebben ontvangen voor niet-resecteerbaar of metastaserend melanoom, en als historische controlegroep bij deelnemers met melanoom die ziekteprogressie ervaarden tijdens een eerdere anti-PD-1-therapie.

Onderzoeksopzet

Opzet van het onderzoek:

Dit is een fase 1/2a-, open-label-onderzoek naar BMS-986016, toegediend als enkel middel en in combinatie met nivolumab bij proefpersonen met gevorderde solide tumoren.

Deel A en deel B omvatten een 3 + 3 + 3 dosisescalatie-opzet waarin BMS-986016 als een enkel middel (deel A) of in combinatie met nivolumab als opeenvolgende infusie (deel B) wordt toegediend bij proefpersonen met gevorderde solide tumoren. Behandeling in deel B wordt geïnitieerd ten tijde van de beslissing om het derde dosiscohort in deel A te escaleren (overeenkomstig de dosisescalatieregels). Vervolgens wordt de escalatie in de 2 delen parallel uitgevoerd. Op geen enkel moment zal de in combinatie met nivolumab (deel B) toegediende dosis BMS-986016 de eerder in de dosisescalatiegroep voor monotherapie (deel A) als veilig aangetoonde doses van BMS-986016 overschrijden.

Deel A1 bestaat uit cohortuitbreiding met BMS-986016 als monotherapie in 2 ziektebeperkende cohorten met elk ongeveer 6-12 proefpersonen. Behandeling in deel A1 zal worden geïnitieerd met de maximaal toegediende dosis (maximum administered dose, MAD) die bepaald is in deel A (d.w.z. 800 mg). De geselecteerde dosis voor deel 1A zal de MAD van deel A niet overschrijden, maar de dosisselectie kan veranderen na beoordeling van andere gegevens, waaronder toxiciteiten en FK en farmacodynamische gegevens uit deel A en A1. Proefpersonen in deel A1 kunnen overstappen naar de combinatietherapie met nivolumab en BMS-986016 als opeenvolgende infusie als ze aan de vooraf bepaalde criteria voldoen. Deel C bestaat uit cohortuitbreiding in ziektebeperkende cohorten, gebruik makend van een gefaseerde methode, voor behandeling met opeenvolgende infusie van nivolumab en BMS-986016. Cohorten die vergeefs geacht worden in stadium 1 (zie paragraaf over steekproefgrootte voor meer informatie) zullen worden gestaakt, terwijl de veelbelovende na nauwkeurige evaluatie van alle

beschikbare gegevens, inclusief de totaliteit van werkzaamheid, veiligheidsprofiel en FK/FD, verder zullen worden uitgebreid tot 90 tot 120 proefpersonen in totaal. Anderszins kunnen aanvullende proefpersonen worden behandeld om meer gegevens te verzamelen in stadium 2 en de beslissing voor verdere uitbreiding mogelijk te maken. De geselecteerde doses voor deel C zullen de MTD of MAD van deel B niet overschrijden en specifiek geselecteerde doses kunnen de beoordeling van andere gegevens bevatten, waaronder toxiciteiten, PK en farmacodynamische gegevens uit deel A en B. Proefpersonen in deel C kunnen niet overstappen naar deel A1.

Proefpersonen in Nederland zullen gevraagd worden om deel te nemen aan deel C (uitbreidingsfase) van dit onderzoek.

Het onderzoek zal uit 3 perioden bestaan: Screening (maximaal 28 dagen), behandeling (maximaal 96 weken) en opvolging (135 dagen). BMS-986016 (anti-LAG-3) in combinatie met nivolumab (BMS-936558) of apart toegediend om de 2 weken op dag 1, 15, 29 en 43 van elke behandelingscyclus. Elke IV-infusie zal ongeveer 1 uur in beslag nemen. Responsbeoordeling door computertomografie (CT) of magnetische resonantiebeeldvorming (magnetic resonance imaging, MRI) zal om de 2 maanden plaatsvinden.

Bloedtesten voor hematologie, serumchemie en leverfunctie zullen worden uitgevoerd. Verder zullen bij bepaalde bezoeken gedurende het gehele onderzoek verkennende bloedmonsters worden afgenomen voor farmacokinetiek (FK, om het niveau van het geneesmiddel in het bloed te meten), immunogeniciteit (om te zien op het immuunsysteem van het lichaam eiwitten produceert die de onderzoeksbehandelingen herkennen) en biomarkeronderzoeken (om naar substanties in het bloed te zoeken, zoals eiwitten). Met deze bloedtesten wordt gecontroleerd of de patiënt in staat is om het geneesmiddel te ontvangen en worden mogelijke bijwerkingen gemonitord. Indien mogelijk zal om het ongemak voor de patiënt te verminderen slechts eenmaal per bezoek bloed worden geprikt voor de te verzamelen bloedmonsters.

Gedurende de screeningperiode zal een biopsie van de tumor worden afgenomen als er geen gearriveerd monster beschikbaar is.

Patiënten zullen een CT-scan (of een MRI als een CT niet passend is voor de patiënt) ondergaan aan de baseline. CT- of MRI-scans zullen aan de baseline worden uitgevoerd (CT van zowel borst, buik en bekken als van hersenen en ruggenmerg). Er kan aan de baseline ook een botscan worden uitgevoerd, indien klinisch geïndiceerd. Tijdens de behandeling worden om de twee maanden CT-scans van borst, buik en bekken uitgevoerd tot bevestiging van ziekteprogressie. CT van hersenen en ruggenmerg en botscans hoeven niet herhaald te worden, tenzij klinisch specifiek geïndiceerd. Botscans zullen niet als modaliteit voor beoordeling van meetbare ziekte worden beschouwd. Bij CT-scans en botscans worden patiënten blootgesteld aan straling. MRI-scans worden niet geacht geassocieerd te zijn met enige bijwerking voor de gezondheid.

Onderdeel E bestaat uit deelnemers met gevorderd melanoom. Er worden twee

cohorten met deelnemers met melanoom opgenomen in Onderdeel E: deelnemers met melanoom die ziekteprogressie ervaarden tijdens een eerdere anti-PD-1-therapie en deelnemers met melanoom die niet eerder een systemische antikankertherapie hebben ontvangen voor niet-resecteerbaar of metastaserend melanoom.

In onderdeel E krijgen deelnemers met melanoom ofwel 160 mg BMS-986016 met 480 mg nivolumab Q4W ofwel 480 mg BMS-986016 met 480 mg nivolumab Q4W toegediend; het specifieke dosisregime zal afhangen van 1) of de proefpersoon IO ontvangen heeft en een progressieve ziekte had bij een eerdere anti-PD-1-therapie en 2) randomisatie.

Protocol versie 11: De limiet aan de behandelduur van 8 cycli werd verwijderd en de duur van het onderzoek werd bijgewerkt tot 5 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Interventies De interventies met geneesmiddelen omvatten nivolumab/anti-lag-3 combinatietherapie. BMS zal alles aan het deelnemende centrum leveren. De behandelingsduur bestaat uit maximaal twaalf behandelingscycli van 8 weken. Elke behandelingscyclus duurt 4 doses alleen BMS-986016 (delen A en A1) of in combinatie met nivolumab (deel B), toegediend op de dagen 1, 15, 29 en 43 van elke behandelingscyclus. In de delen B en C als beide onderzoeksgeneesmiddelen als sequentiële infusie worden gegeven, zal nivolumab als eerste worden gegeven gevolgd door BMS-986016 binnen 30 minuten na het voltooien van de infusie van nivolumab. De tumorrespons zal worden geëvalueerd met behulp van de response evaluatiecriteria voor solide tumoren versie 1.1 (Response Evaluation Criteria for Solid Tumors version 1.1, RECIST v1.1). Proefpersonen mogen de onderzoeksbehandeling voortzetten tot het eerste optreden van ofwel: (1) bevestigde complete respons (CR), (2) de voltooiing van het maximum aantal van twaalf cycli van 8 weken (3) progressieve ziekte (progressive disease, PD), (4) klinische verslechtering en/of (5) aan andere criteria voor stopzetting (paragraaf 3.5) voldoen. Behandeling die verder gaat dan de progressie kan bij een beperkt aantal patiënten met een initiële RECIST-v1.1-gedefinieerde PD die behandeld worden met klinisch voordeel, zoals beoordeeld door de onderzoeker worden toegestaan, als ze de behandeling goed verdragen en aan andere criteria gespecificeerd in paragraaf 4.3.4 van het onderzoeksprotocol versie 6 voldoen. Proefpersonen die met de behandeling stoppen, worden gedurende een 135-daagse klinische follow-up periode gevolgd. Deelnemers met melanoom die ziekteprogressie ervaarden tijdens een eerdere anti-PD-1-therapie krijgen allen het 480 mg BMS-986016 met 480 mg nivolumab Q4W-dosisregime toegediend. Deelnemers met melanoom die niet eerder een systemische antikankertherapie hebben ontvangen voor niet-resecteerbaar of metastaserend melanoom, worden gerandomiseerd in een van de volgende twee behandelgroepen: > 160 mg BMS-986016 + 480 mg nivolumab Q4W > 480 mg BMS-986016 + 480 mg nivolumab Q4W

Inschatting van belasting en risico

Risico*s

Kankerbehandelingen hebben vaak bijwerkingen, waaronder enkele die levensbedreigend zijn. Er bestaat een risico op overlijden als gevolg van deze behandeling en de bijwerkingen. Er kunnen risico*s of bijwerkingen zijn die momenteel onbekend zijn.

Als proefpersonen ernstige bijwerkingen ervaren die verband houden met het onderzoeksgeneesmiddel, kan de onderzoeksarts medicijnen voorschrijven om de bijwerking(en) te behandelen, kunnen toekomstige behandelingen worden uitgesteld, of kan het onderzoeksgeneesmiddel permanent worden gestopt.

Wat zijn de risico*s van BMS-986016 (anti-LAG-3)?

Per 03 juni 2019 zijn ongeveer 1350 patiënten behandeld met relatlimab. 66 proefpersonen werden behandeld met relatlimab alleen en 1283 proefpersonen ontvingen relatlimab in combinatie met nivolumab. Deze groep van 1350 proefpersonen bestond uit een groep van 1245 proefpersonen met vaste tumoren en 104 proefpersonen met een tumor die het bloed of lymfestelsel aantast.

- Misselijkheid
- Vermoeidheid
- Duizeligheid
- Braken
- Rugpijn
- Verstopping (constipatie)
- Hoesten
- Verminderde eetlust
- Hoofdpijn
- Spierpijn (myalgie) of zich zwak voelen
- Buikpijn
- Huiduitslag
- Verlaagd aantal rode bloedcellen
- Diarree
- Koorts
- Gewichtsverlies
- Moeite met ademen
- Pijn in de rug, armen en benen
- Infectie van de urinewegen

Deze bijwerkingen van relatlimab komen soms tot vaak voor (bij 5 op de 100 proefpersonen tot bij 1 op de 10 proefpersonen)

- Pijn in de mond en/of keel
- Gewrichtspijn
- Zwelling in de armen en de benen
- Moeite met slikken
- Afwijkende waarden in het bloed die iets vertellen over de werking van de schildklier

- Toename van alkalische fosfatase: bloedonderzoek waaruit leverschade blijkt
- Angst
- zuurbranden
- Laag gehalte aan kalium in het bloed
- Laag gehalte aan natrium in het bloed
- Jeuk
- Nachtzweeten
- Wazig zien
- Verslechtering van de nierfunctie
- Pijn op de borst
- Koude rillingen
- Hoest/slijmhoest
- Schilderklierfunctietestafwijkingen
- Zwakte of gebrek aan energie
- Pijn in de lymfeklieren
- Verhoogd gehalte van calcium
- Bovenste luchtweginfectie

Nivolumab

Nivolumab kan één of meerdere van de onderstaande bijwerkingen veroorzaken. Deze informatie is gebaseerd op gegevens van proefpersonen met kanker in andere medische wetenschappelijke onderzoeken met nivolumab.

Deze bijwerkingen van nivolumab komen zeer vaak voor (bij 1 op de 10 proefpersonen of meer):

- Diarree
- Vermoeid voelen of een gebrek aan energie
- Jeukende huid
- Huiduitslag

Deze bijwerkingen van nivolumab komen soms tot vaak voor (bij 1 op de 100 proefpersonen tot bij 1 op de 10 proefpersonen)

- Buikpijn
- Verhoogd alkalische fosfatase (dit kan te maken hebben met een lever- of botafwijking)
- Allergische reactie/overgevoeligheid
- Verhoogde leverwaarden in het bloed (ASAT en ALAT) die te maken kan hebben met een verandering in de werking van de lever
- Verhoogd bilirubine. Dit is een resultaat van een bloed test waarmee aangetoond wordt dat uw lever het enzym, bilirubine, niet voldoende uit uw bloed filtert. Dat kan wijzen op leverschade of - ziekte.
- Verhoging van amylase (dit kan te maken hebben met een ontsteking van de alvleesklier)
- Rillingen
- Verstopping
- Hoesten
- Verhoogd creatinine gehalte (dit kan te maken hebben met een verminderde

werking van de nier)

- Verminderde eetlust
- Duizeligheid of draaiduizeligheid, het gevoel dat alles om u heen beweegt (vertigo)
- Droge mond
- Droge huid
- Koorts
- Hoofdpijn
- Verhoogd bloedsuiker
- Ontsteking van de dikke darm
- Ontsteking van de mond
- Verhoging van lipase (dit kan te maken hebben met een ontsteking van de alveesklier)
- Verlies van kleur (pigment) op bepaalde plaatsen van de huid
- Laag gehalte aan natrium in het bloed
- Laag aantal trombocyten (trombocytopenie): hierdoor kan het risico op blauwe plekken, een bloedneus en bloedend tandvlees toenemen
- Laag gehalte aan rode bloedcellen in het bloed (bloedarmoede): hierdoor voelt u zich zwak en moe
- Longontsteking (pneumonitis): nivolumab kan mogelijk een ontsteking van het longweefsel veroorzaken. Deze bijwerking is gemeld bij patiënten die behandeld werden met nivolumab. Hoewel veel patiënten met afwijkingen op de röntgenopnamen of CT-scans geen symptomen hebben ontwikkeld, hebben sommige patiënten lichte tot ernstige symptomen ontwikkeld en in zeldzame gevallen is de patiënt overleden als gevolg van zijn of haar longontsteking. Tekenen en symptomen van een longontsteking zijn mogelijk ademhalingsproblemen, pijn of ongemak bij het ademen, pijn op de borst, hoesten, kortademigheid, hogere ademhalingsfrequentie, koorts, laag gehalte aan zuurstof in het bloed of vermoeidheid
- Misselijkheid
- Pijn in de spieren, botten, ligamenten, pezen en zenuwen
- Reactie gerelateerd aan infusie van het geneesmiddel. De symptomen bestaan onder andere uit koorts, uitslag, pijn, zwelling
- Roodheid van de huid
- Kortademigheid
- Zwelling van het gezicht, armen en benen (oedeem)
- Verminderde of mogelijk verhoogde werking van de schildklier of toename van het schildklier stimulerend hormoon (TSH), dit kan te maken hebben met een veranderde werking van de schildklier
- Tintelingen, brandend gevoel, gevoelloosheid of zwakte in armen, handen, benen en voeten
- Braken

Deze bijwerkingen van nivolumab komen zelden voor (bij 1 op de 1000 proefpersonen tot bij 1 op de 100 proefpersonen)

- Bronchitis: ontsteking van de bekleding van bronchiën die lucht van en naar de longen vervoeren

- Laag aantal witte bloedcellen in het bloed (neutropenie): hierdoor loopt u meer risico op infecties
 - Verlaagde afscheiding van hormonen die door de bijnieren worden aangemaakt
 - Afname van het schildklierstimulerend hormoon (TSH) - dit kan te maken hebben met een veranderde werking van de schildklier
 - Uitdroging
 - Diabetes: een ziekte die leidt tot te veel suiker in het bloed
 - Droge ogen
 - Erythema multiforme: een huidaandoening die wordt beschouwd als een allergische reactie op een geneesmiddel of een infectie. De symptomen kunnen bestaan uit symmetrische, rode, verheven huidgedeelten die over het hele lichaam kunnen verschijnen, vooral op de vingers en tenen. Deze plekken lijken vaak op *schietschijven* (donkere cirkels met paarsgrijze kernen)
 - Haaruitval
 - Snelle hartslag
 - Verandering van het hartritme
 - Hoge bloeddruk
 - Netelroos
 - Ontsteking van het oog
 - Ontsteking van de nier
 - Ontsteking van de alvleesklier
 - Ontsteking van de hypofyse, een klier die zich onderaan de hersenen bevindt
 - Ontsteking van de maag
 - Ontsteking van de schildklier
 - Gewrichtspijn of stijfheid
 - Falende werking van de nier, nierziekte
 - Ontsteking van de lever
 - Lage bloeddruk
 - Ziekte (ook wel pemfigoïd genoemd) waarbij blaren op de huid of slijmvliezen van de mond ontstaan doordat het gezonde weefsel wordt aangevallen door het eigen afweersysteem
 - Slecht werkende hypofyse die zich aan de onderzijde van de hersenen bevindt
 - Huidziekte met verdikte plekken van rode huid, vaak met zilverkleurige schilfers (psoriasis)
 - Ademhalingsfalen: een aandoening waarbij onvoldoende zuurstof vanuit de longen in het bloed komt of waarbij de longen de kooldioxide niet goed kunnen verwijderen
- &bullet

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Uxbridge business Park UB81DH

Uxbridge UB8 1DH

GB

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Uxbridge business Park UB81DH

Uxbridge UB8 1DH

GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Ondertekend informatie- en toestemmingsformulier
- 16 proefpersonen in elk van de twee melanoom cohorten of in het hoofd/halscarcinoom cohort van de expansiefase moeten verplicht een tumorbiopsie ondergaan. De andere proefpersonen in deze cohorten dienen toestemming te geven voor het opvragen van materiaal van een eerder afgenomen tumorbiopsie. Indien dit niet voorhanden is, dienen zij een biopsie te ondergaan.
- proefpersonen met kleincellig long-, niercel-, hepatocellair of maag adenomacarcinoom dienen

toestemming te geven voor het opvragen van materiaal van een eerder afgenomen tumorbiopsie. Indien dit niet

voorhanden is, dienen zij een biopsie te ondergaan.

- Mannen en vrouwen, tenminste 18 jaar oud, met een histologisch of cytologisch bevestigde uitgezaaide of

inoperabele kanker welke meetbaar is

- typen tumoren welke worden toegelaten zijn:

In de expansiefase combinatietherapie (BMS-986016 + nivolumab)

- Proefpersonen met melanoom die nog niet eerder behandeld zijn met

neo-adjuvante of adjuvante therapie tot 6 weken voor toelating aan deze studie

- Proefpersonen met niercelcarcinoom niet eerder behandeld met

immuno-oncologische middelen, niet meer dan twee anti-angiogenese remmers en niet meer dan drie systemische therapieën.

- Proefpersonen met kleincellig longcarcinoom, stadium IIIB / IV of

teruggekeerd NSCLC niet eerder behandeld met systemische therapie tenzij in adjuvante setting

- Proefpersonen met kleincellig longcarcinoom of melanoom die tijdens de behandeling met een anti-PD1 / anti-PD-L1 progressief geworden zijn, waarbij de anti-PD1 / anti-PD-L1 de meeste recente behandeling is geweest

- Proefpersonen met hoofd/halscarcinoom waarbij tumorprogressie binnen 6 maanden na de laatste dosis platinum is opgetreden

- Proefpersonen met maag- of hepatocellulaircarcinoom niet eerder behandeld met immuno-oncologische middelen

In de expansiefase monotherapie (BMS-986016)

- Proefpersonen met kleincellig longcarcinoom of melanoom die tijdens de behandeling met een anti-PD1 / anti-PD-L1 progressief geworden zijn, waarbij de anti-PD1 / anti-PD-L1 de meeste recente behandeling is geweest

- Proefpersonen met niercelcarcinoom die tenminste 1 antiangiogenese remmer hebben gehad

- ECOG status 0 of 1

- Ten minste één volgens RECIST v1.1 meetbare laesie. Proefpersonen welke een biopsie moeten ondergaan

moeten naast de laesie die gebruikt wordt voor de biopsie nog één meetbare laesie hebben om de respons op

de behandeling te kunnen meten

- Adequate orgaanfunctie

- Moet kunnen en willen voldoen aan de volgens protocol vereiste studie bezoeken en procedures,

bloedafnames en vervolg

- een levensverwachting $\geq$ 12 weken op het moment dat de proefpersoon geïnformeerd wordt over het onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekende hersenmetastase of afwijkingen aan het brein welke een metastase zouden kunnen zijn. Of wanneer de lesie in de hersenen de enige lokatie van actieve ziekte is. Indien de activiteit van de metastase onder controle is, kan de proefpersoon wel deelnemen
- Proefpersonen die al eens een maligniteit hebben gehad, tenzij meer dan 2 jaar geleden en curatief behandeld
- Actieve, bekende of verdachte auto-immuunziekten
- noodzakelijkheid om elke dag extra zuurstof te krijgen
- Ongecontroleerde of significante hartziekten
- Hersenvliesontsteking
- Geschiedenis van chronische hepatitis, of positief getest op HIV / AIDS
- Actieve infectie < 7 dagen voor start onderzoeksmedicatie
- Een aandoening waarvoor behandeling met corticosteroïden ($\geq 7,5$ mg/dag prednison equivalent) nodig is of andere immuunsuppressiva
- palliatieve bestraling
- Elke antikanker behandeling of behandeling met niet-oncologische levende vaccins, groeifactoren, bifosfonaten of allergeen hyposensitisatie binnen 4 weken voor start voor start onderzoeksmedicatie
- Grote operatie binnen 4 weken voor start onderzoeksmedicatie
- Allergiën of bijwerkingen gerelateerd aan onderzoeksmedicatie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	15-12-2016
Aantal proefpersonen:	26
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nivolumab
Generieke naam:	Opdivo
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Relatlimab
Generieke naam:	NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Afgewezen	
Datum:	18-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	25-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	05-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	19-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	29-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	CTIS2023-508067-70-00
EudraCT	EUCTR2014-002605-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01968109
CCMO	NL57142.031.16