

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, fase III onderzoek, met twee behandelingsgroepen, bij patiënten met onbehandeld stadium III (niet operabel) of IV melanoom, die Dacarbazine Plus 10 mg/kg Ipilimumab (MDX-010) krijgen, vergeleken met Dacarbazine Plus Placebo

Gepubliceerd: 09-10-2006 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

vergelijking van de algemene overleving (OS=overall survival) bij patiënten met voordien onbehandeld stadium IIIc, N3 (niet operatief verwijderbaar) of stadium IV melanoom die dacarbazine en 10 mg/kg ipilimumab (MDX-010) krijgen met patiënten die...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34151

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dacarbazine met Ipilimumab vs. Dacarbazine met placebo

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

melanosarcoom; huidkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: door de sponsor (BMS)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dubbel-blind, Ipilimumab, Melanoma, Placebo

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

The primary outcome of this study will be the comparison of the overall survival (OS) between the two treatment arms. PFS is defined for each patient as the time between randomization date and the date of disease progression or death, whichever comes first.

De primaire onderzoeksvariabele is de vergelijking van de algemene overleving (OS=overall survival) tussen de twee behandelingsgroepen. PFS is voor elke patiënt gedefinieerd als de tijd tussen de randomisatie-datum en de datum van ziekteprogressie of dood, welke van deze zich het eerst voordoet.

Secundaire uitkomstmaten

The main secondary outcome will be the comparison of progression free survival (PFS) between the two treatment arms.

Other secondary outcomes will be survival rate at 1 year, PFS at week 12, best overall response rate (BORR), disease control rate, time to best objective response and duration of best objective response.

De belangrijkste secundaire variabele zal bestaan uit de vergelijking van de progressievrije overleving (PFS=progression free Survival) tussen de twee behandelingsgroepen. Andere secundaire variabelen zullen zijn: overleving na 1 jaar, progressievrije overleving in week 12, het beste algemene responspercentage en de duur van de beste algemene respons.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de afgelopen 50 jaar (tussen 1950 en 2001) is het aantal gevallen van maligne melanoom gestegen met 690%, terwijl de mortaliteit met 165% is toegenomen. Ondanks de recente afname in het aantal gevallen van verschillende kankertypes, blijft maligne melanoom continu stijgen. De algemene overleving is daarentegen wel verbeterd voor tumoren in een vroeg stadium dankzij vroege opsporing en betere chirurgische behandeling, momenteel de enig beschikbare genezingstherapie. Recidiverend en/of metastatisch melanoom blijft overwegend een fatale ziekte met een mediaan van overleving van 3 tot 11 maanden. De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft het gebruik van interferon alfa-2b (IFN-*) in een hoge dosis goedgekeurd als een adjuvans bij patiënten met hoog risico op een terugval. De behandeling met IFN-* in hoge dosis gaat gepaard met een verhoging van amper 10% in ziektevrije overleving, 0-10% in algemene overleving en zeer significante toxiciteit die de medicatietrouw beperkt. Dacarbazine is de enige door de FDA goedgekeurde chemotherapie en geeft een objectieve tumorrespons bij amper 5 tot 20% van de patiënten. Dergelijke respons is echter kort van duur (de mediaan van de responsduur = 6 maanden) en gaat niet gepaard met een stijging van de overlevingskansen. In de afgelopen 30 jaar is men met geen enkele chemotherapie, waaronder de agressieve Dartmouth-combinatietherapie (dacarbazine, cisplatin, carmustine en tamoxifen) en recentere medicatie, zoals temozolamide, erin geslaagd om de overlevingskansen aanzienlijk te verbeteren in vergelijking met dacarbazine. Fotemustine, met een algemene respons van 15%, een mediaan van 6 maanden als duur van de respons en een mediaan van 2 maanden als tijd tot progressie, is in sommige Europese landen goedgekeurd voor gebruik bij metastatisch melanoom. Interleukin-2 (IL-2) werd in 1998 goedgekeurd door de FDA voor de behandeling van metastatisch melanoom op basis van gegevens die een algemene, objectieve respons van 16% en een complete respons van 6% suggereren. De toxiciteit van een therapie met IL-2 in een hoge dosis is ernstig (capillary leak-syndroom, sepsis en hypotensie). 2% van de patiënten overleed aan de gevolgen van deze bijwerkingen. De behoefte aan een medische behandeling voor maligne melanoom

blijft groot in het licht van de ontoereikende doeltreffendheid en de aanzienlijke toxiciteit van de momenteel beschikbare medicatie en het stijgende aantal gevallen van deze ziekte over de hele wereld.

Maligne melanoom is een immunorespons-ziekte. De eerste bewijzen op basis van epidemiologische waarnemingen suggereren dat immunosuppressieve patiënten een verhoogde incidentie van melanoom hebben en dat de primaire melanoomlaesies bij sommige (< 1%) immunocompetente patiënten spontaan wegtrekken. Er werd aangetoond dat de infiltratie van melanoomlaesies door T-lymfocyten een betere klinische prognose geeft.¹⁰ Immunologische interventies in de kankerbehandeling zijn mogelijk via het opwekken van een immunorespons (actieve immunotherapie), toediening van antilichamen (passieve immunotherapie) en/of het stimuleren van effectorcellen met cytokines of antilichamen. Deze benaderingen werden alle onderzocht voor melanoom en sommige lijken veelbelovend te zijn. Aangetoond werd dat immunomodulerende geneesmiddelen, zoals IFN-* en IL-2 doeltreffend werken tegen het melanoom. Ze zijn goedgekeurd door de FDA voor de behandeling in de diverse stadia van melanoom. Naast een direct cytotoxisch effect, is IFN-* ook in staat om de werking van de NK-cellen (Natural Killer) te stimuleren en om de expressie van histocompatibiliteitsantigenen of tumorgerelateerde antigenen te regelen met een respons van 15% bij metastatisch melanoom, maar met een complete respons van minder dan 5%. De mediaan van de duur van de respons lag tussen 6 en 12 maanden.

Ook een IFN-*behandeling gaat gepaard met significante toxiciteit.

Interleukin-2 moduleert het immuunsysteem door het stimuleren van de groei en activiteit van T-lymfocyten, HLA (humaan leukocytantigeen) gerestricteerde of niet-gerestricteerde cytotoxische T-cellen en start de productie van vele cytokines, zoals tumornecrosefactor (TNF), IFN-* en IL-1. IL-2 is momenteel goedgekeurd voor de behandeling van stadium IV melanoom. Het gebruik ervan is echter beperkt wegens de grote toxiciteit. Met diverse combinaties van IL-2, IFN-*, TNF-* en chemotherapeutische geneesmiddelen is men niet in staat geweest om de overlevingskansen of de levenskwaliteit aanzienlijk te verbeteren.

Ipilimumab (MDX-010) alleen of in combinatie met dacarbazine resulteerde in een duurzame (> 1 jaar) objectieve, klinische respons bij voordien onbehandelde patiënten met metastatisch melanoom. De BORR (Best Objective Response Rate) die werd waargenomen bij patiënten behandeld met de combinatie van dacarbazine en ipilimumab (MDX-010) blijkt hoger te liggen dan voor een behandeling met alleen dacarbazine (6%). Vermeldenswaardig is ook dat de waargenomen algemene overleving (OS/overall survival) in de groep die met de combinatie dacarbazine/ipilimumab (MDX-010) werd behandeld, 30% hoger lag dan bij de groep die alleen ipilimumab (MDX-010) had gekregen. Dit resultaat wijst op een verhoogd klinisch voordeel van de toevoeging van dacarbazine en het antilichaam anti-CTLA-4.

Doel van het onderzoek

vergelijking van de algemene overleving (OS=overall survival) bij patiënten met

voordien onbehandeld stadium IIIC, N3 (niet operatief verwijderbaar) of stadium IV melanoom die dacarbazine en 10 mg/kg ipilimumab (MDX-010) krijgen met patiënten die dacarbazine en een placebo krijgen.

Onderzoeksopzet

Dit protocol is onderverdeeld in vier fasen: de screeningfase, de inductiefase, de onderhoudsfase en de opvolgingsfase. Nadat de op informatie gebaseerde toestemming is verkregen, starten patiënten de screeningfase voor beoordeling van de criteria voor opname in het onderzoek. Indien aan de criteria wordt voldaan, worden in aanmerking komende patiënten gerandomiseerd in de inductiefase om te worden behandeld met een placebo of actief ipilimumab en dacarbazine (4 afzonderlijke infusen van een placebo of actief ipilimumab in 10 mg/kg dosis, en dacarbazine met een tussenperiode van 3 weken) en beoordeling van de tumor. Tumorrespons en tolerantie van de patiënt voor placebo of actief ipilimumab zullen bepalen of en hoe patiënten de onderhoudsfase kunnen starten (voortzetting van de dosis placebo of actief ipilimumab met tussenperioden van 12 weken tot aan progressie van de ziekte (PD), intolerantie voor de medicatie, intrekking van de toestemming of sluiting van het onderzoek). Patiënten bij wie ziekteprogressie optreedt, of die de onderzoeksfasebeoordelingen in de inductiefase of onderhoudsfase niet willen voortzetten, zullen de opvolgingsfase starten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Niet van toepassing

Inschatting van belasting en risico

Significante studiemedicatie gerelateerde verschijnselen via het immuunsysteem zijn waargenomen bij enkele patiënten, meest algemeen met huiduitslag en jeuk. Enkele patiënten met melanoom vertoonden vitiligo. Colitis was de klinisch meest significante medicatie-gerelateerde bijwerking (AE= Adverse Event), zich manifesterend als diarree (inclusief Grade 3 diarree en/of bloederige diarree, waarbij hospitalisatie en zelden (minder dan 2%) colectomie nodig was). Bijwerkingen via het immuunsysteem, zogenaamde IBEs, blijken in verband te staan met anti-tumor activiteit. Het percentage SAE*s (Ernstige bijwerkingen) is significant minder dan verwacht kan worden met hoge doses IL-2 of combinatie-regimes van chemotherapie, terwijl het verwachte responspercentage 10-15 % bedraagt. Dit responspercentage is vergelijkbaar met hoge doses IL-2, maar blijkt langer aan te houden in vergelijking met combinatie chemotherapie. De algemene balans van risico en voordeel voor patiënten die deelnemen aan deze studie is daarom tenminste vergelijkbaar met, en mogelijk beter dan, alternatieve opties.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Chaussée de la Hulpe 185
B-1170 Brussels
BE

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Chaussée de la Hulpe 185
B-1170 Brussels
BE

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)

- 1) Bereid en in staat om schriftelijk toestemming te geven na het lezen van de patiënten informatie;
- 2) histologische diagnose van maligne melanoom;
- 3) onbehandeld niet-operabel Stadium III melanoom met N3 macroscopische lymfeknopen of in-transit/satelliet metastasen OF Stadium IV melanoom (AJCC 2001);
- 4) Meetbare/evalueerbare ziekte (volgens aangepaste WHO criteria), maximaal 28 dagen vóór de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel;

- 5) levensverwachting van tenminste 16 weken
- 6) ECOG performance status van 0 of 1
- 7) Beschikbaarheid van de volledige set digitale afbeeldingen van de laesies en radiografische beelden aan de baseline (screening), inclusief, zonder beperking, hersen-, borst-, bekken- en botscans. De kwaliteit van de beeldvorming moet voortreffelijk zijn;
- 8) Vereiste waarden voor de eerste laboratoriumonderzoeken:
 - bloedplaatjes * 75 x 103/^l
 - hemoglobine * 9 g/dl
 - creatine * 2,5 x bovenlimiet van normaalwaarde (ULN)
 - AST (aspartaat-aminotransferase) * 3 x ULN voor patiënten zonder levermetastasen
 - * 5 x ULN voor patiënten met levermetastasen
 - bilirubine * 3 x ULN (behalve voor patiënten met syndroom van Gilbert die een totale bilirubinewaarde van minder dan 3 mg/ml moeten hebben);
- 9) Negatieve screeningtests voor HIV, hepatitis B (HepB) en hepatitis C (HepC). Indien positieve resultaten geen aanwijzing zijn voor echt actieve of chronische infectie, kan de patiënt aan het onderzoek deelnemen na overleg met, en toestemming van de onderzoeker en de medische toezichthouder van de CRO (klinische onderzoeksorganisatie);
- 10) Beschikbaar voor behandeling en opvolging;
- 11) Mannen en vrouwen > 18 jaar (of * 16, indien toegestaan door de betreffende plaatselijke overheid)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die niet bereid of in staat zijn om een aanvaardbare anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de hele onderzoeksperiode en tot 8 weken na afloop van het onderzoek.
- 2) Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
- 3) Vrouwen van wie de zwangerschapstest positief was bij registratie voor het onderzoek of voordat de onderzoeksmedicatie wordt toegediend
- 4) Seksueel actieve en vruchtbare mannen van wie de partner een vrouw in de vruchtbare leeftijd is, tenzij een afdoend voorbehoedsmiddel wordt gebruikt.
- 5) Bewijzen van hersenmetastasen in de beeldvorming (MRI-hersenscan of contrast-CT).
- 6) Een andere maligne tumor waarvan de patiënt minder dan 5 jaar geleden genezen is, behalve in het geval van afdoende behandelde of genezen huidkanker in de vorm van basaal cel- of squameus celcarcinoom, oppervlakkige blaaskanker en carcinoom aan de baarmoederhals;
- 7) Primair oogmelanoom of melanoom van de slijmvliezen;
- 8) Auto-immune ziekten: patiënten met gedocumenteerde voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekte, waaronder colitis ulcerosa en ziekte van Crohn, evenals patiënten met een voorgeschiedenis van een symptomatische ziekte (zoals reumatoïde artritis, systemisch progressieve sclerose [scleroderma], systemische lupus erythematosus, auto-immune vasculitis [bijv. granulomatosis van Wegener]) worden uitgesloten van dit onderzoek;
- 9) Een onderliggende medische of psychiatrische conditie die, volgens de onderzoeker,

gevaar oplevert voor de toediening van de onderzoeksmedicatie of de duidelijke interpretatie van bijwerkingen zal verhinderen, zoals een conditie verbonden met frequente diarree;

10) Vroegere of gelijktijdige therapie met een antikankermiddel, immunosuppressieve middelen, operatieve ingreep of radiotherapie (behalve zoals vermeld in deel 6.2.8.3 en 6.2.8.4 van het protocol), andere antikankertherapieën in de onderzoeksfase of chronisch gebruik van systemische corticosteroïden (gebruikt voor de behandeling van kanker of van niet aan kanker gerelateerde ziekten). De patiënt wordt niet uitgesloten indien hij/zij vroeger met een adjuvans werd behandeld;

11) Alle niet-oncologische vaccins gebruikt voor de preventie van besmettelijke ziekten (tot 4 weken vóór of na een dosis ipilimumab of dacarbazine);

12) Vroegere behandeling met een CD137-agonist of CTLA-4-remmer of -agonist;

13) Deelname in het verleden aan een ander klinisch onderzoek met ipilimumab (MDX-010);

14) Behandeling met andere producten in de onderzoeksfase in de 4 weken vóór de randomisatie voor dit onderzoek.

15) Gevangenen of patiënten die gedwongen zijn opgesloten (onvrijwillige incarceration) voor de behandeling van een psychiatrische of fysieke ziekte (bijvoorbeeld: een besmettelijke ziekte) mogen niet in het onderzoek worden gerandomiseerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-06-2007
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	DITC
Generieke naam:	dacarbazine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	not applicable yet
Generieke naam:	ipilimumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	17-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2005-006082-14-NL
CCMO	NL13393.029.06