

Protocol CA184104: gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind Fase 3 onderzoek waarbij de werkzaamheid van ipilimumab in combinatie met paclitaxel en carboplatine vergeleken wordt met placebo in combinatie met paclitaxel en carboplatine bij patiënten met Stadium 4/Recidiverend niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)

Gepubliceerd: 21-03-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Primaire doelstelling: vergelijking van de algehele overleving (OS, overall survival) van patiënten met NSCLC in stadium IV of na terugval, histologisch afkomstig van plaveiselcellen, die gerandomiseerd zijn op ipilimumab naast paclitaxel en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39194

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IDEATE (078/306)

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Niet-kleincellig longcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Algehele overleving, Combinatietherapie, Ipilimumab, Niet-kleincellige longkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair onderzoeksdoel:

Het vergelijken van Algehele Overleving (Overall Survival, OS) van patienten met Stadium 4/recidiverende NSCLC afkomstig van plaveiselcellen, die volgens randomisatie ipilimumab krijgen in combinatie met paclitaxel en carboplatin, in vergelijking met behandeling met placebo met paclitaxel en carboplatin.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksdoelen:

- Vergelijken van algemene overleving in alle gerandomiseerde proefpersonen die tenminste 1 dosis geblindeerde studiemedicatie hebben gekregen (OS2)
- Vergelijken van progressievrije overleving (PFS) volgens mWHO tussen de twee behandelingsgroepen
- Vergelijken van Beste Algemene Respons Ratio (Best Overall Respons Rate

(BORR) volgens mWHO tussen de twee behandelingsgroepen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De dosis and het doseerschema van Ipilimumab (4 inductiedoses elke drie weken en onderhoudsdosis elke 12 weken) die patiënten zullen krijgen tot irPD, zijn vastgesteld in drie fase 2 studies die uitgevoerd werden met patiënten met gemetastaseerd melanoom. Herinductie was onderzocht in de MDX10-20 en de CA 184025 studies en de resultaten worden eerder genoemd [in het protocol]. De 10mg/kg dosis gaf van de drie dosisniveaus de beste risico/benefit verhouding.

Herinductie kan van waarde zijn voor patiënten die eerste toediening van ipilimumab goed tolereerden en er klinisch voordeel van ondervonden. Zij zouden nog steeds klinisch voordeel kunnen ondervinden na herinductie, met een veiligheidsprofiel dat gelijkwaardig is aan het eerder gerapporteerde veiligheidsprofiel tijdens inductie.

In studie CA184041 zijn de effectiviteit en veiligheid van ipilimumab in combinatie met carboplatin en paclitaxel onderzocht in vergelijking met patiënten die behandeld worden met alleen carboplatin en paclitaxel. Er werden twee doseringsschema's onderzocht. Het gefaseerde schema leidde tot de hoogste effectiviteit en het beste veiligheidsprofiel.

Naar aanleiding van het bovenstaande is deze fase 3 studie opgezet om aan te tonen dat paclitaxel/carboplatin/ipilimumab aantoonbaar beter zal zijn dan paclitaxel/carboplatin/placebo.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: vergelijking van de algehele overleving (OS, overall survival) van patiënten met NSCLC in stadium IV of na terugval, histologisch afkomstig van plaveiselcellen, die gerandomiseerd zijn op ipilimumab naast paclitaxel en carboplatine t.o.v. placebo met paclitaxel en carboplatine.

Secundaire doelstellingen: vergelijking van de algemene overleving van alle gerandomiseerde patiënten die tenminste 1 dosis van geblindeerde studiemedicatie hebben gekregen (OS2), progressievrije overleving (PFS, progression-free survival) volgens mWHO-criteria en het beste totale responspercentage (Best Overall Response Rate, BORR) volgens mWHO-criteria tussen de twee behandelingsarmen.

Onderzoeksopzet

Onderzoeksoepzet: Dit is een gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind Fase 3 onderzoek bij chemotherapienaïeve patiënten met Stadium 4/Recidiverend NSCLC, histologisch afkomstig van plaveiselcellen. Voor het onderzoek worden ongeveer 920 daarvoor in aanmerking komende NSCLC-patiënten gerandomiseerd in een verhouding 1:1 in 1 van de 2 behandelingsarmen, gestratificeerd naar ECOG prestatiestatus, rokersstatus, geslacht en regio.

Patiënten krijgen 1 van de 2 behandelingsschema*s:

- Arm A: Paclitaxel 175 mg/m² IV q 3 weken tot 6 doses vanaf randomisatie. Carboplatine AUC = 6 IV q 3 weken tot 6 doses vanaf randomisatie. Ipilimumab 10 mg/kg IV. Inleiding: q 3 weken tot 4 doses vanaf cyclus 3. Ipilimumab onderhoud: q 12 weken voor patiënten die in aanmerking komen vanaf 9 weken na laatste inductiedosis ipilimumab.
- Arm B: Paclitaxel 175 mg/m² IV q 3 weken tot 6 doses vanaf randomisatie. Carboplatine AUC = 6 IV q 3 weken tot 6 doses vanaf randomisatie. Placebo, inleiding: q 3 weken tot 4 doses vanaf cyclus 3, en placebo onderhoud: q 12 weken voor patiënten die in aanmerking komen, vanaf 9 weken na de laatste inductiedosis placebo.

Het onderzoek verloopt in 4 fasen: selectie, inleiding, onderhoud en opvolging (toxiciteit/progressie en algehele overleving).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Chemotherapie combinatie van paclitaxel/carboplatin/ipilimumab versus paclitaxel/carboplatin/placebo

Inschatting van belasting en risico

Een uitgebreide lijst van bijwerkingen is opgenomen in Bijlage 2 van de patienteninformatie (pagina 8-17).

Gebruikelijke bijwerkingen van paclitaxel zijn onder meer:

- Brandwonden (als paclitaxel uit de ader of onder de huid lekt)
- Haarverlies
- Neuropathie
- Neutropenie, thrombocytopenie, anemie

Gebruikelijke bijwerkingen van carboplatin zijn onder meer:

- Brandwonden (als carboplatin uit de ader of onder de huid lekt)
- Misselijkheid, braken
- Neutropenie, thrombocytopenie, anemie
- Buikpijn, diarree, veranderingen in smaak, verlies van eetlust of gewichtsverlies, veranderingen in zicht, haarverlies

Bijwerkingen die kunnen optreden tijdens het infuus met ipilimumab: infuusreacties

Bijwerkingen die beschouwd worden als gerelateerd aan ipilimumab en Melanoom in

een gevorderd stadium:

Diarree, Huiduitslag, Jeuk, Vermoeidheid, Misselijkheid, Koorts, Verminderde eetlust, Braken, Ontsteking van de dikke darm, Buikpijn, Gewichtsverlies, Hoofdpijn, Dehydratie (uitdroging)

Bijwerkingen die beschouwd worden als gerelateerd aan ipilimumab + chemotherapie en Melanoom in een gevorderd stadium:

Misselijkheid, Vermoeidheid, Diarree, Koorts, Verhoging van leverenzym ALT, Verhoging van leverenzym AST, Jeukende huid, Braken, Huiduitslag, Verminderde eetlust, Verstopping, Koude rillingen,

Bijwerkingen die beschouwd worden als gerelateerd aan ipilimumab + longkanker is een gevorderd stadium:

Haaruitval, Gewrichtspijn, Misselijkheid, Verlaagd aantal rode bloedcellen, Diarree, Vermoeidheid, Gevoelloosheid of spierzwakte, Zwakte Braken, Tintelingen in handen en voeten, Verlaagd aantal witte bloedcellen, Verlaagd aantal bloedplaatjes

Ernstige bijwerkingen

Diarree, Ontsteking van de dikke darm, Stijging in leverwaarden, Braken, Dehydratie, Buikpijn, Koorts, Afname in hormonen van hypofyse Leverontsteking, Ontsteking van de hypofyse, Verlaagd aantal rode bloedcellen

Verder zijn er risico's en ongemakken verbonden aan de studieprocedures, zoals:

- reacties op de prikplaats zoals blauwe plekken, bloeding, infectie, flauwvallen
- zelden voorkomende allergische reacties op contrastvloeistoffen die gebruikt worden bij de medische beeldvormende onderzoeken, en afhankelijk van het type scan een kleine stralingsdosis (die ook deel uitmaakt van de normale behandeling / behandelstandaard voor deze indicatie).

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Chaussee de la Hulpe 185
Brussels 1170
BE

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Chaussee de la Hulpe 185
Brussels 1170
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)

1a) In staat en bereid zijn geïnformeerde toestemming te geven

2a) Patiënten met NSCLC van voornamelijk plaveiselcellige histologie, gedocumenteerd door histologie of cytologie via borstelen, wassen, of aspiraats van een bepaalde lesie - niet alleen van sputum.

2b) Patiënten met stadium IV of recidiverende NSCLC (volgens de 7th International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) classificatie)

2c) Tenminste 1 meetbare tumorlesie, gedefinieerd door de mWHO criteria, mag niet gelocaliseerd zijn op een voorheen bestraalde plaats

2d) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status minder dan of gelijk aan 1 bij inclusie.

2e) Beschikbaar voor behandeling en follow-up. Patiënten die participeren moeten behandeld worden in de deelnemende centra.

3a) Mannen en vrouwen van 18 jaar of ouder

3b) Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten tijdens de studie en gedurende maximaal 12 weken na laatste dosis ipilimumab een acceptabele vorm van anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen. Zie verder sectie 3.3.3. voor de definitie van vrouwen die kinderen kunnen krijgen.

3c) Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten een negatieve zwangerschapstest uit serum of urine (minimale gevoeligheid 25 IU/L of equivalente HCG eenheden) hebben binnen 72 uur voorafgaand aan toediening van het onderzoeksgeneesmiddel

3d) Vrouwen mogen geen borstvoeding geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1a) Metastasen in de hersenen bij screening
- 1b) Recidiverende maligne pleurale effusie, ondanks geschikte ondersteunende behandeling
- 1c) Patiënten die bekend zijn met activerende EGFR mutatie
- 2a) Een gedocumenteerde geschiedenis van ernstige auto-immuun of immuungemedieerde symptomatische ziekte die langdurige behandeling (meer dan 2 maanden) met systemische immunosuppressiva vereist, zoals: colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, reumatoïde arthritis, systemische progressieve sclerose (Scleroderma), systemische lupus erythematosus, auto-immun vasculitis (vb. granulomatose van Wegener)
- 2b) patiënten met een geschiedenis van motorische neuropathie van auto-immunologische oorsprong (vb. syndroom van Guillain Barre)
- 2c) Patiënten met een geschiedenis van toxische epidermale necrolyse (TEN)
- 2d) Dementie, veranderde mentale staat, of andere psychiatrische condities die het begrip van het geïnformeerde toestemmingsformulier of het invullen van vragenlijsten kunnen hinderen
- 2e) Ernstige ongecontroleerde medische aandoening die naar mening van de arts een nadelige invloed heeft of de mogelijkheid van de patient om therapie te krijgen volgens protocol
- 2f) Maligniteiten binnen 5 jaar voorafgaand aan de studie, behalve lokaal geneesbare carcinomen die blijkens genezen zijn en die geen vervolghtherapie vereisen, zoals basaalcel of plaveiselcel huidcarcinoom, oppervlakkig blaascarcinoom en carcinomen in situ van cervix of borst
- 2g) HIV positief of actieve hepatitis B of C infecties
- 2h) Voorafgaande systemische therapie voor longcarcinoom, waaronder vaccins en andere doelgerichte therapieën - voorafgaande radiotherapie of lokaal-regionale chirurgie is toegestaan mits deze minstens 3 weken voorafgaand aan randomisatie is uitgevoerd.
- 2i) Patiënten met perifere neuropathie (stadium 2 of meer)
- 2j) Een geschiedenis van allergie of overgevoeligheid voor een of meer componenten van de behandeling
- 3a) Inadequate hematologische functie gedefinieerd door: ANC minder dan 1.500/mm³, of plaatjestelling minder dan 100.000/mm³, of hemoglobine minder dan 9 g/dL
- 3b) Inadequate leverfunctie gedefinieerd door of totaal bilirubine meer dan 2.5 x bovengrens normaal (ULN) of AST en ALT meer dan 2.5 keer ULN of meer dan 5 x ULN als er levermetastasen zijn
- 3c) Onvoldoende nierfunctie gedefinieerd door berekende creatinineklaring minder dan 50 ml/min, gebaseerd op de standaard Cockcroft & Gaultformule.
- 4a) Chronisch gebruik van immunosuppressiva en/of systemische corticosteroiden (gebruikt voor controle van carcinoom of niet-carcinoom gerelateerde aandoeningen). Gebruik van corticosteroiden is toegestaan als deze gebruikt worden als premedicatie voor chemotherapie of voor in de studie voor behandeling van een irAE
- 4b) Non-oncologie vaccinatietherapie die gebruikt wordt voor de behandeling van een infectieziekte (binnen 4 weken voorafgaand aan dosering van geblindeerde studiemedicatie)
- 4c) Immunotherapie voor behandeling van carcinoom
- 4d) Voorafgaande behandeling met een remmer of agonist voor T-cel co-stimulatie

- 5a) Sexueel actieve vruchtbare mannen die geen effectieve methode van anticonceptie gebruiken als hun partners in staat zijn kinderen te krijgen
- 6a) Gevangenen of mensen in onvrijwillige vrijheidsbeperking
- 6b) Patiënten die verplicht intern zijn opgenomen voor een psychiatrische of fysieke (bv. Infectieziekte) aandoening

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-08-2011
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MDX010
Generieke naam:	ipilimumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Paraplatin
Generieke naam:	carboplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxol

Generieke naam: paclitaxel
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-03-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-04-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-06-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-07-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-09-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-09-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-12-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-01-2012
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2013
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METOPP: Medisch Ethische Toetsing Onderzoek bij Patient en Proefpersonen (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METOPP: Medisch Ethische Toetsing Onderzoek bij Patient en Proefpersonen (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METOPP: Medisch Ethische Toetsing Onderzoek bij Patient en Proefpersonen (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METOPP: Medisch Ethische Toetsing Onderzoek bij Patient en Proefpersonen (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METOPP: Medisch Ethische Toetsing Onderzoek bij Patient en Proefpersonen (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2015
Soort:	Amendement

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	EUCTR2009-017396-19-NL
CCMO	NL35840.028.11