

Gerandomiseerd, multicenter, dubbelblind, fase 3 onderzoek ter vergelijking van de werkzaamheid van ipilimumab plus etoposide/platina versus etoposide/platina bij proefpersonen met nieuw vastgestelde vergevorderde kleincellige longkanker (ED-SCLC)

Gepubliceerd: 09-05-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primaire doelstelling: Het vergelijken van de totale overleving (OS) van de proefpersonen die gerandomiseerd zijn voor ipilimumab als aanvulling op platinum en etoposide (Arm A), met die van proefpersonen die gerandomiseerd zijn voor placebo als...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41684

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA184156 (078/508)

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

kleincellig longcarcinoom, longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ipilimumab, Kleincellige longkanker, Totale overleving

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: Het primaire eindpunt zal de totale overleving zijn van de gerandomiseerde proefpersonen die ten minste één dosis van het geblindeerde onderzoeksmiddel hebben ontvangen. De totale overleving (OS) in de populatie van gerandomiseerde proefpersonen die ten minste één dosis van het geblindeerde onderzoeksmiddel hebben ontvangen, wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot aan de datum van overlijden. Voor die proefpersonen die niet zijn overleden, zal de OS worden gecensureerd op de laatst bekende dag dat de proefpersoon nog in leven was.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn de totale overleving (OS) onder alle gerandomiseerde proefpersonen en progressie-vrije overleving (PFS) volgens mWHO criteria van proefpersonen die tenminste één dosis van de geblindeerde studie

therapie ontvingen. Naast OS, zal mWHO PFS worden geanalyseerd als een secundair eindpunt in deze studie en zal worden berekend op basis van tumor assessment (TA) data dat vastgelegd is in de eCRF. Tumor beoordelingen zijn nodig tot mWHO PD (Progressive Disease) of tot het eind van de behandeling voor proefpersonen die doorgaan met de behandeling (volgens sectie 4.3.2.1), of tot de start van een volgende behandeling voor longkanker voor proefpersonen die gestopt zijn met de onderzoeksbehandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het is in klinisch onderzoek aangetoond dat de dosis en het toedieningsschema van ipilimumab (elke 3 weken 4 inductiedoses en elke 12 weken een onderhoudsdosering), dat zal worden toegediend aan patiënten tot het moment dat ze voortschrijdende ziekte ondervinden, actief is en een aanvaardbaar veiligheidsprofiel heeft. Dit betrof drie fase-2-onderzoeken die werden uitgevoerd bij patiënten met metastatisch melanoom en een eerder fase-2-onderzoek met betrekking tot longkanker.

De werkzaamheid en het veiligheidsprofiel van ipilimumab in combinatie met carboplatine en paclitaxel, versus patiënten die werden behandeld met alléén carboplatine en paclitaxel, zijn in onderzoek CA184041 onderzocht bij patiënten met SCLC. Er werden twee toedieningsschema's onderzocht. Het gefaseerde schema leidde tot de betere werkzaamheid, met een statistisch significante verlenging van de immuungerelateerde, progressievrije overleving ('immune-related progression-free survival' * irPFS) en een neiging tot een verlengde totale overleving ('overall survival' * OS), waarbij het veiligheidsprofiel aanvaardbaar was.

Gegevens uit preklinisch onderzoek toonden aan dat ipilimumab een betere synergistische werking heeft met etoposide dan met paclitaxel. Etoposide/platina vormt de standaardbehandeling bij SCLC in een gevorderd stadium.

Gebaseerd op het bovengenoemde is dit fase-3-onderzoek * bij patiënten met SCLC in een gevorderd stadium * opgezet om aan te tonen dat de totale overleving van patiënten die zijn ingedeeld bij de groep die wordt behandeld met

etoposide/platina/gefaseerd ipilimumab, beter zal zijn dan de totale overleving van patiënten die zijn ingedeeld bij de groep etoposide/platina/placebo.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Het vergelijken van de totale overleving (OS) van de proefpersonen die gerandomiseerd zijn voor ipilimumab als aanvulling op platinum en etoposide (Arm A), met die van proefpersonen die gerandomiseerd zijn voor placebo als aanvulling op platinum en etoposide (Arm B), bij proefpersonen met nieuw gediagnosticeerde uitgebreide ziektestadium ED-SCLC, onder proefpersonen die ten minste één dosis van het geblindeerde onderzoeksmiddel hebben ontvangen.

Secundaire doelstellingen:

- * Het vergelijken van de totale overleving (OS) van alle gerandomiseerde proefpersonen tussen Arm A en Arm B
- * Het vergelijken van de progressievrije overleving (mWHO) tussen Arm A en Arm B bij proefpersonen die tenminste één dosis geblindeerd onderzoeksbehandeling ontvingen.

Onderzoeksopzet

Opzet van het onderzoek: Dit is een gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind fase 3 onderzoek bij chemotherapie-naïeve proefpersonen met een uitgebreid ziektestadium kleincellige longkanker (ED-SCLC) (door middel van de stadiëring volgens de Veterans Administration Lung Study Group (VALG)). De proefpersonen zullen worden gerandomiseerd voor toediening van etoposide en ofwel cisplatine, ofwel carboplatine (naar keuze van de onderzoeker), plus ipilimumab in een gefaseerd inductie schema, gevolgd door ipilimumab in een onderhoudsperiode; of etoposide en, ofwel cisplatine ofwel carboplatine (naar keuze van de onderzoeker) plus een placebo, gevolgd door placebo in een onderhoudsperiode. De studie zal ongeveer 1100 willekeurig gekozen proefpersonen met ED-SCLC randomiseren op een verhouding van 1:1, tot één van de twee behandelings-armen, gestratificeerd naar de ECOG performance status, LDH, de keuze van platinum en regio.

Deze studie is onderverdeeld in de volgende fasen: Screening, inductieperiode, onderhoudsperiode, toxiciteit/progressie follow-up, en overlevings follow-up.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Chemotherapie combinatie van etoposide/platinum(carboplatine of cisplatine)/ipilimumab versus etoposide/platinum(carboplatine of cisplatine)/placebo.

Inschatting van belasting en risico

Risico's in verband met etoposide

Zeer vaak voorkomend:

- laag aantal witte bloedcellen
- laag aantal bloedplaatjes
- misselijkheid en overgeven
- haaruitval

Risico*s in verband met cisplatine

Zeer vaak voorkomend:

- laag aantal witte bloedcellen
- bloedarmoede
- misselijkheid en overgeven

Risico*s in verband met carboplatine

Zeer vaak voorkomend:

- blauwe plekken of bloedingen. Bloedplaatjes helpen het bloed om te stollen. Als de bloedplaatjestelling laag is, kan de proefpersoon sneller blauwe plekken of bloedingen krijgen dan normaal.
- tekenen van infectie/koorts, koude rillingen
- laag aantal witte bloedcellen
- misselijkheid en overgeven zijn vaak voorkomende bijwerkingen bij chemotherapie
- vermoeidheid of zwakte

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. In verband met het afnemen van het bloed of het inbrengen van een naald in de ader: pijn door de prik, blauwe plekken, bloedingen, infectie of flauwvallen. In verband met rontgenopnames, CT, MRI en botscan: allergische reactie op de contrastvloeistoffen die tijdens de scan in een ader worden geïnjecteerd. Dergelijke allergische reacties kunnen gepaard gaan met jeuk, huiduitslag, of in ernstige gevallen, ademhalingsmoeilijkheden en een gevaarlijke verlaging van de bloeddruk of andere algemene symptomen.

Een uitgebreide lijst van bijwerkingen (ook die minder vaak voorkomen) is opgenomen in bijlage 3 van de patienteninformatie.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Chausseé de la Hulpe 185
Brussel 1170
BE

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Chausseé de la Hulpe 185
Brussel 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)

1) Getekend toestemmingsformulier

a) In staat en bereid zijn geïnformeerde toestemming te geven.;2) Onderzoekspopulatie

a) Patienten met SCLC gedocumenteerd door histologie of cytologie via borstelen, wassen of aspiraats van een bepaalde lesie, maar niet alleen van sputum.

b) Patienten met vergevorderd ziekte stadium (VALG classificatie) en gedefinieerd als de ziekte na ipsilaterale hemithorax die kan bestaan uit maligne pleurale effusie of pericardiale effusie of

hematogene metastasen.

c) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status minder dan of gelijk aan 1.

d) Beschikbaar voor behandeling en follow-up. Patienten die participeren moeten behandeld worden in de deelnemende centra.

e) Her-deelname: toegestaan voor proefpersonen die vroegtijdig gestopt zijn met de studie omdat die zijn uitgevallen bij de voorbehandeling (d.w.z. proefpersonen zijn niet gerandomiseerd/ niet behandeld). Indien her-deelname, dan moeten proefpersonen opnieuw instemmen. ;3) Leeftijd en voortplantingsstatus

a) Mannen en vrouwen van 18 jaar of ouder

b) Vrouwen met een kans op zwangerschap moeten een voorbehoedsmiddel gebruiken zoals aangegeven in de informatiebrief. Voor een teratogeen onderzoeksmiddel en/of als er onvoldoende informatie is om het ontstaan van aangeboren afwijkingen te beoordelen (preklinische studies zijn niet gedaan) een zeer effectief voorbehoedsmiddel (kans kleiner dan 1% per jaar) is verplicht. De individuele methodes van anticonceptie en de duur daarvan moet worden besloten in overleg met de onderzoeker. Vrouwen met een kans op zwangerschap moeten ermee instemmen de instructies voor de methode van anticonceptie na te leven gedurende de behandeling met het geblindeerde onderzoeksmiddel en 75 dagen (5 halveringstijden van ipilimumab) plus 30 dagen (duur van ovulatiecyclus) voor in totaal 105 dagen na het afronden van de geblindeerde onderzoeksbehandeling.

c) Vrouwen mogen geen borstvoeding geven.

d) Sexueel actieve vruchtbare mannen moeten een geschikt voorbehoedsmiddel gebruiken indien hun partner een vrouw is die kinderen kan krijgen. Mannen die sexueel actief zijn met vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten de instructies voor anticonceptie naleven gedurende de hele behandeling met het geblindeerde onderzoeksmiddel en 75 dagen (5 halveringstijden van ipilimumab) plus 90 dagen (duur van vernieuwing van sperma) voor in totaal 165 dagen na het afronden van de geblindeerde onderzoeksbehandeling.

e) Niet van toepassing bij protocol amendement 10.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Ziekten die niet aanwezig mogen zijn

a) Metastasen van het centraal zenuwstelsel (CZS), tenzij deze niet-symptomatisch zijn (i.e. geen neurologische tekortkoming, epilepsie of andere symptomen en verschijnselen die kenmerkend zijn voor CZS-metastasen), en geen behandeling met steroïden of middelen tegen epilepsie vereisen. Bovendien moeten CZS-metastasen, indien ze worden behandeld met bestralingstherapie, stabiel zijn, terwijl er op scans geen aanwijzingen mogen zijn voor progressie gedurende ten minste 30 dagen vanaf het moment dat de aanvankelijke radiologische diagnose van CZS-metastasen werd gesteld.

b) Pleurale effusie die niet kan worden bestreden met de juiste interventies.

2) Medische voorgeschiedenis en gelijktijdig voorkomende ziekten

a) Gedocumenteerde voorgeschiedenis van een ernstige auto-immuunziekte of een immuungemedieerde symptomatische ziekte die een langdurige (meer dan 2 maanden) systemische behandeling met immunosuppressiva (i.e. steroïden) vereiste, zoals:

i) Colitis ulcerosa en enteritis regionalis.

ii) Reumatoïde artritis, progressieve systemische sclerose (sclerodermie).

iii) Systemische lupus erythematosus.

iv) Auto-immuunvasculitis (bijv. ziekte van Wegener).

b) Patiënten met een voorgeschiedenis van motorische neuropathie waarvan men denkt dat deze een auto-immunologische oorsprong heeft (bijv. syndroom van Guillain-Barré).

c) Patiënten met een voorgeschiedenis van toxische epidermale necrolyse (TEN).

d) Interstitiële pneumonie of pulmonaire fibrose.

e) Paraneoplastisch auto-immuunsyndroom.

f) Dementie, verandering in mentale status en elke psychiatrische aandoening die het begrijpen of vertalen van een 'informed consent' of het invullen van vragenlijsten zou belemmeren.

g) Ernstige, niet-beheerste medische stoornis die, naar de mening van de onderzoeker, het vermogen van de patiënt zou verminderen om protocoltherapie te kunnen krijgen.

h) Voorafgaande maligniteit, die minder dan 5 jaar geleden actief was, behalve plaatselijk geneesbare kankers die schijnbaar genezen zijn en geen vervolghtherapie nodig hebben, zoals basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom bij de huid, oppervlakkige blaaskanker of carcinoma in situ van de baarmoederhals of de borst.

i) Hiv-, actieve hepatitis B- of actieve hepatitis C-infectie, op grond van tests die zijn uitgevoerd tijdens de screeningsperiode van CA184156. In het geval van een positieve HIV- of anti-HCV antistoftest, moeten de resultaten van bevestigende testen worden afgewacht voor randomisatie.

j) Voorafgaande systemische therapie voor longkanker, waaronder vaccins en andere 'getargete' therapieën.

i) Voorafgaande bestralingstherapie of loco-regionale operatieve ingrepen zijn toegestaan.

k) Patiënten met perifere neuropathie van * graad 2.;3) Bevindingen op grond van lichamelijk en laboratoriumonderzoek

a) Ontoereikende hematologische functie, gedefinieerd aan de hand van:

i) Absolute aantal neutrofielen ('absolute neutrophil count' * ANC) < 1.500/mm³, of

ii) Aantal bloedplaatjes < 100.000/mm³, of

- iii) Hemoglobinegehalte < 9 g/dl.
- b) Ontoereikende leverfunctie, zoals gedefinieerd aan de hand van:
 - i) Totaal bilirubinegehalte * 2,5 keer de bovenlimiet van normaal (Upper Limit of Normal * ULN), óf
 - ii) ASAT- en ALAT-gehalten * 2,5 keer ULN of * 5 keer the ULN als lever metastasen aanwezig zijn.
- c) Ontoereikende nierfunctie, gedefinieerd als een berekende creatinineklaring van < 50 ml/min op basis van de formule van Cockcroft en Gault.
- d) Natrium (Na) < 130 mmol/l.;4) Behandelingen en/of therapieën die niet toegestaan zijn
 - a) Chronisch gebruik van immunosuppressiva (i.e. corticosteroïden die worden gebruikt bij de behandelingsstrategie van kanker of niet aan kanker gerelateerde ziekten). Het gebruik van corticosteroïden is toegestaan indien ze worden gebruikt als premedicatie voor chemotherapietoedieningen of als behandelingsstrategie van een nadelige gebeurtenis ('adverse event' * AE) tijdens het onderzoek.
 - b) Elke immunotheapie voor de behandeling van kanker.
 - c) Voorafgaande behandeling met een remmer of agonist van T-cel-costimulatie.;5) Overige uitsluitingscriteria
 - a) Gedetineerden of patiënten die gedwongen opgesloten zijn.
 - b) Patiënten die gedwongen opgenomen zijn voor de behandeling van een psychiatrische of lichamelijke (bijv. infectieziekte) ziekte.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-01-2013
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cisplatine Neocorp
Generieke naam:	Cisplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Eposin
Generieke naam:	Etoposide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MDX010
Generieke naam:	Ipilimumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Paraplatin
Generieke naam:	carboplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum:	28-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-09-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-09-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-02-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-02-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-05-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-06-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-08-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-09-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2011-000850-48-NL

NCT01450761

NL39045.060.12