

Gerandomiseerde, fase II study met brostallicine (PNU-166196A) versus doxorubicine als eerste lijn chemotherapie in patiënten met vergevorderd of gemetastaseerd weke delen sarcoom.

Gepubliceerd: 14-08-2006 Laatste bijgewerkt: 09-05-2024

Het doel van deze studie is het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van Brostallicine als eerste lijn chemotherapie bij patiënten met vergevorderd of gemetastaseerd weke delen sarcoma.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON29956

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BRTA-0100-015

Aandoening

- Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

kanker van de weke delen, Weke delen sarcoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nerviano Medical Sciences Srl, Italy

Overige ondersteuning: Nerviano MS

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Brostallicine, Chemotherapie, Gemetastaseerd, Weke delen sarcoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: progressie vrije overleving 6 maanden overleving (26 weken) na begin van behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair: algehele progressie vrije overleving, objectieve tumorreactie (RECIST), duur van reactie, algehele overleving.

Veiligheids profiel: (CTC-AE versie 3.0)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het weke delen sarcoom is een zeldzame vorm van heterogeneuse mesenchymale kanker die ontstaat in het bindweefsel. De 5-jaar overleving is ongeveer 60% met een mediane overlevingsduur van <12 maanden bij patiënten met metastasen. Chemotherapie wordt algemeen toegepast in geval van inoperabele gemetasteerde ziekte waarbij doxorubicine is op dit moment standaard behandeling is voor de meerderheid van de patiënten. Er zijn maar erg weinig behandelingsmogelijkheden voor weke delen sarcomen en er is een grote behoefte aan nieuwe actieve behandelingen. Hoewel doxorubicine de standaard eerste lijn behandeling is, is er hooguit een matige reactie en matige progressie vrije overleving te verwachten, zodat experimentele behandeling verantwoord is. Het bijwerkingenprofiel van brostallicine lijkt beter te zijn ten opzichte van doxorubicine. In vorige studies is gezien dat brostallicine eveneens een matige reactie laat zien, maar een lange progressie vrije overleving. Het

bijwerkingenprofiel van brostallicine lijkt beter te zijn dan van doxorubicine (geen cardiotoxiciteit, geen lever of nierschade).
Zie ook pagina's 9 t/m 13 van het protocol.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van Brostallicine als eerste lijn chemotherapie bij patiënten met vergevorderd of gemetastaseerd weke delen sarcoma.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde niet vergelijkende multicentre fase II studie. Patiënten die in aanmerking komen voor de studie zullen worden gerandomiseerd door het EORTC Data Centre naar Doxorubicine (standaard behandeling) of Brostallicine (studie behandeling) met een ratio van 1:2.

De behandeling wordt gegeven tot 6 cycli of eerder als er progressie van de ziekte is, een onacceptabele toxiciteit optreedt of de patient weigert verder deel te nemen.

De status van de ziekte wordt geëvalueerd op maand 6 (minimaal 26 weken) na de start van de behandeling. Patiënten die op dat moment in leven zijn en vrij van progressie, worden als succesvol beoordeeld.

Bijwerkingen worden apart geëvalueerd voor iedere therapie cyclus.

Er zal een een-stap Fleming design worden toegepast. In totaal zijn 108 evalueerbare patiënten nodig die de therapie per protocol starten (36 in de Doxorubicin arm, 72 in de Brostallicin arm).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Brostallicine (PNU-166196A), 10 mg/m², 10 min IV infusie, q3w. In het geval van goede tolerantie, zal de dosis tot 12.5 mg/m² worden verhoogd. Maximum 6 cycli, tenzij de patiënt zich voordien terugtrekt tengevolge van progressie van de ziekte, een medicijn gerelateerde gebeurtenis, een bijkomende ziekte of weigering van de patiënt. of Doxorubicine, 75 mg/m², IV bolus, q3w

Inschatting van belasting en risico

Patiënten ondergaan voor deelname aan het onderzoek een volledig medisch onderzoek.

Er worden een hartfilmpje (ECG) en een scan (MUGA) of echografie van het hart gemaakt om te hartfunctie te bepalen. Tevens wordt er bloed afgenomen voor laboratorium onderzoek, en er worden met behulp van CT-scan of Magnetische resonantie (MRI scan) foto's gemaakt om de omvang van tumor te beoordelen.

Een zwangerschapstest voor vrouwen die vruchtbaar zijn zal worden uitgevoerd.

Om de aanvankelijke diagnose van de patholoog te verifiëren, worden de uitstrijkjes of de representatieve beelden van tumormateriaal (verkregen op het tijdstip van het stellen van de diagnose of tijdens de chirurgische procedure) door een patholoog deskundige op dit gebied, beoordeeld.

Bij alle patiënten die chemotherapie hebben zal wekelijks bloed afgenomen worden. Er is een risico op pijn of blauwe plekken, op de plaats waar het bloed wordt afgenomen.

Om de 3 weken, komt de patiënt de polikliniek voor een lichamelijk onderzoek en zal er bloed afgenomen worden.

De hartfunctie zal, indien noodzakelijk, regelmatig met een hartscan of echografie worden gecontroleerd: in ieder geval zal dit na 6 kuren plaatsvinden. CT- of MRI scans worden elke 6 weken gemaakt. Zie ook de studie summary table protocol pagina 28.

Contactpersonen

Publiek

Nerviano Medical Sciences

Via Pasteur 10
20014 Nerviano
Italië

Wetenschappelijk

Nerviano Medical Sciences

Via Pasteur 10
20014 Nerviano
Italië

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)

- Histologisch bevestigd vergevorderd en/of gemetasteed maligne weke delen sarcoom van hoge of intermediate gradering, en van één van volgende histologieën (WHO classificatie 2002):
 - Adipocytisch (liposarcoom gedifferentieerd, myxoid/ronde cel, pleomorphisch, van het gemengde type, niet anders gespecificeerd)
 - Fibroblastisch (volwassen fibrosarcoom, myxofibrosarcoom, scleroserend epitheelachtig fibrosarcoom)
 - Zogenaamd fibrohistiocytisch (pleomorf Maligne Fibreus Histiocytoom (MFH), reuze cel *MFH*, inflammatoir *MFH*)
 - Leiomyosarcoom
 - Maligne glomus tumoren
 - Skelet spieren (rhabdomyosarcoom, alveolair of pleomorf) met uitzondering van embryonaal rhabdomyosarcoom
 - Vasculair (epithelioid haemangioendotheliom, angiosarcoom)
 - Onbepaalde differentiatie (synoviaal, epithelioid, alveolair weke deel, C-cel, desmoplastisch klein rond-cellig, extra-renaal rhabdoid, maligne mesenchymoma, perivasculaire epithelioide celtumor (PEComa), intimaal sarcoom) met uitzondering van chondrosarcoom, Ewing tumoren/Primitieve neuroectodermale tumor (PNET)
 - Maligne perifere zenuwschede tumoren
 - Maligne solitaire fibreuze tumoren
 - Ongedifferentieerde weke delen sarcoom niet anders gespecificeerde
 - Andere types van sarcoom (niet vermeld als niet geschikt), indien goedgekeurd door de Studie Coördinator (schriftelijke of per e-mail bevestigde goedkeuring is nodig voorafgaand aan registratie)
 - Formaline-gefixeerde en paraffine-ingebede tumorcoupes en representatieve H/E (haematoxylin/eosin) coupes moeten beschikbaar zijn voor centrale histologische beoordeling. Centraal histologische beoordeling is niet vereist vóór aanvang van de behandeling maar is verplicht binnen 14 dagen na registratie. De lokale histopatologische diagnose wordt geaccepteerd voor insluiting in de studie.
 - Recidief, refractaire en/of gemetasteede ziekte niet chirurgisch of middels radiotherapie behandelbaar is.
 - Bewijs van objectieve progressie binnen in de afgelopen 6 maanden (RECIST), gedocumenteerd door bepaling van ziektestadium, b.v. optreden van nieuwe laesies, 20% toename van de som van de diameters van de meetbare laesies, of progressie van niet meetbare laesies bevestigd middels externe beoordeling, zonder andere specifieke behandeling sinds de objectieve documentatie van progressie.
 - Aanwezigheid van meetbare ziekte (volgens RECIST criteria)
 - Geen eerdere chemotherapie voor gevorderd of gemetastaseerde ziekte; (neo) adjuvant

therapie is toegestaan.

- Ten minste 60 jaar oud, of patiënten van minstens 18 jaar oud die niet in aanmerking komen voor intensieve combinatie therapie behandelingen.
- WHO performance status 0 of 1
- Afwezigheid van symptomatische of bekende CNS metastasen
- Voldoende beendermerg functie ($ANC > 2 \times 10^9/l$, $PLA > 100 \times 10^9/l$)
- Adequate leverfunctie (bilirubine ≤ 1.5 UNL, $SGOT/AST \leq 2.5$ UNL en $SGPT/ALT \leq 2.5$ UNL, Alk.phos ≤ 2.5 UNL)
- Voldoende nierfunctie: berekende of gemeten creatinine klaring ≥ 60 ml/min
- Klinisch normale hartfunctie (LVEF gemeten middels MUGA of ECHO), normaal 12 afleidingen ECG, geen ernstige hartziekte of andere aandoening in de afgelopen 6 maanden inclusief, maar niet beperkt tot:
 1. Voorgeschiedenis van gedocumenteerde congestief hartfalen (CHF)
 2. Ongecontroleerde aritmie met verhoogd risico
 3. Angina pectoris die anti-anginale medicatie vereist
 4. Klinisch significant kleplijden
 5. Bewijs van transmuraal infarct op ECG
 6. Slecht gecontroleerde hypertensie (b.v. systolisch > 180 mm Hg of diastolisch hoger dan 100 mm Hg)
- Geen voorgeschiedenis van maligniteit anders dan sarcoom (uitgezonderd basaal-cel of plaveisel-cel carcinoom van de huid, in situ carcinoom van de cervix of de borst, of als de patiënt is vrij van elke andere maligniteit gedurende > 3 jaar).
- Vrouwen mogen niet in staat zijn tot het krijgen van kinderen (status na hysterectomie, tweezijdige oophorectomy of tweezijdige afbinding van de eileiders) , of moeten postmenopausaal zijn met het totaal uitblijven van de menses van $> \text{één}$ jaar, of niet zwanger zijn (negatieve serum zwangerschaps test bij aanvang); mogen geen borstvoeding geven; moeten anticonceptie toepassen (methodes met een gedocumenteerd falingspercentage $< 1\%$, een partner die vasectomie heeft ondergaan en die steriel is voor aanvang van de deelname aan de studie en die de enige seksuele partner is of de dubbele-barrière methode). Seksueel actieve mannelijke deelnemers moeten barrièremethodes als anticonceptie toepassen.
- Afwezigheid van om het even welke ernstige en/of onstabiele en reeds bestaande medische, psychiatrische of andere aandoening (met inbegrip van laboratorium abnormaliteit) die kan interfereren met de veiligheid van de patiënt of het verkrijgen van toestemming.
- Geen actieve ongecontroleerde infectie met inbegrip van AIDS
- Afwezigheid van om het even welke psychologische, familiale, sociologische of geografische conditie welke mogelijk naleving van het studieprotocol en de vervolg visites bemoeilijken; deze condities moeten voorafgaand aan deelname met de patiënt besproken worden.
- Vóór registratie/randomizatie moet schriftelijke toestemming volgens ICH/GCP, en nationale/lokale regelgeving worden gegeven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

De volgende tumor typen zijn niet geschikt: Embryonaal rhabdomyosarcoom, Chondrosarcoom, Osteosarcoom, Ewing tumoren/PNET, Gastro-intestinaal stromale tumoren, Dermatofibrosarcoma protuberans, Inflammatoir myofibroblastisch sarcoom, Neuroblastoom, Maligne mesotheliomen, gemengd mesodermale tumoren van de uterus.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-12-2007
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Brostallicine
Generieke naam:	brostallicine
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Doxorubicine
Generieke naam:	Doxorubine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2006-001861-40-NL
CCMO	NL13613.058.06