

Een Fase-2 trial van amrubicine als enkel middel bij patiënten met kleincellige longkanker in extensieve fase die refractair of progressief is binnen 90 dagen na voltooiing van eerstelijnschemotherapie op basis van platinum

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

De Primaire doelstelling is de Objectieve tumorresponspercentage (RECIST) Secundaire doelstellingen zijn: duur van totale respons, tijd tot tumorprogressie (TTP), progressievrije overleving (PFS), totale overleving, toxiciteitsprofiel, incidentie van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Luchtwegaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30587

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Amrubicine in SCLC patiënten refractair na platinum chemotherapie

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

extensieve fase kleincellige longkanker, longkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pharmion Corporation

Overige ondersteuning: Pharmion Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amrubicine, Chemotherapie op basis van Platinum, extensieve Kleincellig longkanker, refractair

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

De op werkzaamheid evalueerbare populatie (primaire werkzaamheidspopulatie) omvat alle patiënten die tenminste één volledige amrubicinecyclus (Dag 1-3 toediening) hebben ontvangen en tenminste één responsbeoordeling hebben ondergaan of die zijn gestopt vóór zij een responsbeoordeling hebben ondergaan als gevolg van snelle ziekteprogressie of overlijden. Tumorrespons zal worden beoordeeld conform de RECIST-criteria.³ Herbeoordeling van tumor zal volgens dezelfde methoden worden gedaan als de methoden die werden gebruikt voor het bepalen van basislijntumormetingen. Bij alle reagerende patiënten (CR en PR) moet hun respons minimaal 4 weken na de eerste documentatie van respons worden bevestigd.

Veiligheid:

Alle patiënten die tijdens deelname aan dit onderzoek tenminste één dosis amrubicine hebben ontvangen dienen geëvalueerd te worden op veiligheid. Voor

het klasseren van toxiciteiten zal de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (gemeenschappelijke terminologiecriteria voor bijwerkingen) tabel, Versie 3 worden gebruikt. Duur en behandeling van toxiciteit zal worden vastgelegd. De veiligheidsmaatregelen zullen op doorlopende basis worden beoordeeld. De veiligheidsvariabelen zullen worden beoordeeld door middel van lichaamssysteem. Zowel hematologische als niet-hematologische bijwerkingen die worden gezien als beslist, waarschijnlijk, of mogelijk in verband met het geneesmiddel zullen worden geobserveerd tot het antwoord is gevonden.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetica:

Secundaire objectieven van dit onderzoek zijn onder meer het bepalen van de fundamentele farmacokinetische parameters en variabiliteit van patiënt tot patiënt van amrubicine en de actieve metabolieten daarvan bij een dosis van 40 mg/m², gegeven als een intraveneuze infusie gedurende ongeveer 5 minuten op Dag 1, 2 en 3. Voor 18 patiënten zullen volledige PK-gegevens worden verzameld. Bij voor volledige PK-monsterafname geselecteerde patiënten zal bloed worden afgenomen op Dag 1 t/m 5 en Dag 8 van Cyclus 1.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Europa is chemotherapie gebaseerd op platinum de standaardbehandeling bij patiënten met extensieve fase kleincellige longkanker (SCLC).

Echter, de resultaten van deze behandeling blijven ver van toereikend, aangezien praktisch alle patiënten sterven van deze aandoening en de lange termijn overleving is onder de 10%.

Twee studies uitgevoerd in Japan bij patiënten met SCLC hebben antitumor

activiteit van amrubicine als monotherapie aangetoond.

Met deze studie wenst men de resultaten verkregen in de Japanse studies te bevestigen bij Amerikaanse en Europese patiënten.

Doel van het onderzoek

De Primaire doelstelling is de Objectieve tumorresponspercentage (RECIST) Secundaire doelstellingen zijn: duur van totale respons, tijd tot tumorprogressie (TTP), progressievrije overleving (PFS), totale overleving, toxiciteitsprofiel, incidentie van cardiomyopathie, incidentie van CZS-progressie en farmacokinetische parameters

Onderzoeksopzet

Dit is een Fase-2, open-label, niet-gerandomiseerd, multicentrum, onderzoek met enkele stof amrubicine voor het behandelen van patiënten die ED-SCLC hebben, hetgeen wordt gezien als refractair op eerdere eerstelijnsbehandeling op platinabasis.

De bepaling van het aantal patiënten is gebaseerd op de Fleming Single-Stage Design methodologie.¹ De werkzaamheid zal worden gemeten aan de hand van het totale responspercentage (volledige en gedeeltelijke responses). Amrubicine zal worden gezien als veelbelovend wanneer het werkelijke totale responspercentage 18% of hoger is, en zal worden gezien als ongerechtvaardigd voor verder onderzoek wanneer de werkelijke totale responspercentage 6% of minder is in deze refractaire populatie.

Het aantal patiënten zal blijven toenemen tot tenminste 63 refractaire patiënten minstens één volledige amrubicinecyclus (dag 1-3 toediening) ontvangen en bij wie de cyclus-2 tumorbeoordeling heeft plaatsgevonden of die vroege tumorprogressie hadden. Wanneer in deze groep van 63, 7 of minder responses (CR + PR) worden opgemerkt, kan de hypothese dat het werkelijke responspercentage minder of gelijk aan 6% niet worden verworpen. Wanneer 8 of meer responses zijn bereikt, wordt de hypothese dat het werkelijke responspercentage minder of gelijk aan 6% verworpen en zal men van mening zijn dat dit regime de moeite van verdere tests waard is. Dit levert een waarschijnlijkheid van 0,90 van een positief resultaat op wanneer het werkelijke responspercentage 18% of hoger is en een waarschijnlijkheid van 0,05 van een positief resultaat wanneer het werkelijke responspercentage 6% of lager is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen eenmaal daags, gedurende 3 opeenvolgende dagen, 40 mg/m² amrubicine als een trage intraveneuze bolus of infusie ontvangen over ongeveer 5 minuten, te beginnen op Dag 1 van elke cyclus van 21 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Bij screening: anamnese (inclusief geneesmiddelen die worden gebruikt), medische voorgeschiedenis, een lichamelijk onderzoek, bloedafname, urinestaal en een ECG. Voorafgaand aan de behandeling wordt een CT-scan of MRI-scan van de borst en de buik gemaakt. Tijdens de behandeling wordt om de 6 weken een CT- of MRI scan uitgevoerd.

Voorafgaand aan de chemotherapie op dag 1: bloedafname, een lichamelijk onderzoek, ECG en navraag over bijwerkingen die mogelijk ondervonden worden en geneesmiddelen die worden gebruikt.

Op behandeldag 2 en 3: lichamelijk onderzoek en navraag over bijwerkingen en geneesmiddelen die worden gebruikt.

Op behandeldag 8 en 15: bloedafname, lichamelijk onderzoek en navraag over bijwerkingen en geneesmiddelen die worden gebruikt.

Vóór de behandeling, na cyclus 3 en cyclus 6 (en daarna elke 2 cycli) zal een echocardiogram of MUGA scan worden uitgevoerd.

Tijdens het laatste bezoek: lichamelijk onderzoek, ECG, bloedafname en navraag over bijwerkingen en geneesmiddelen die gebruikt worden.

Voor patiënten die toestemmen deel te nemen aan de pharmacokinetiek krijgen extra bloedafnames op dag 1, 2, 3, 4, 5, 8 en worden er eveneens ECG's genomen.

Voor patiënten die toestemmen deel te nemen aan het pharmaco genetisch onderzoek krijgen een extra bloedafname op dag 1 van de studie.

Contactpersonen

Publiek

PharmionCorporation

2525 28th St Suite 200
Boulder, CO 80301
USA

Wetenschappelijk

PharmionCorporation

2525 28th St Suite 200
Boulder, CO 80301
USA

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)

- Histologische of cytologische diagnose van SCLC; extensieve fase op het moment van studie deelname
 - Refractair op eerstelijnschemotherapie op platinum basis (d.w.z., heeft eerder één chemotherapieregime op platinum basis ontvangen) gedefinieerd als een van de volgende:
 - a. Beste respons op eerstelijnschemotherapie is radiografisch gedocumenteerde progressie (refractaire ziekte)
 - b. De beste respons op eerstelijnschemotherapie is radiografisch gedocumenteerde respons of stabiele ziekte, met verdere gedocumenteerde progressie tijdens voortgezette chemotherapie (resistente relaps)
 - c. Gedocumenteerde progressie binnen 90 dagen na voltooiing van eerstelijnschemotherapie (laatste dosis chemotherapie), ongeacht de beste respons op behandeling (resistente relaps)
 - Tenminste 18 jaar oud
 - ECOG prestatiestatus van 0, 1 of 2
 - Meetbare ziekte gedefinieerd volgens RECIST-criteria:
 - a. Meetbare ziekte: De aanwezigheid van tenminste één meetbare laesie. Wanneer er slechts één laesie aanwezig is, dient de neoplastische aard van de ziektelocatie te worden bevestigd door middel van histologie en/of cytologie
 - b. Meetbare laesie: Laesies die nauwkeurig gemeten kunnen worden in tenminste één dimensie met de langste diameter ≥ 20 mm met behulp van conventionele technieken of ≥ 10 mm met behulp van spirale CT-scans.
- CT (inclusief spirale CT) scans en MRI zijn de geprefereerde meetmethoden; röntgenfoto*s van de borst worden echter geaccepteerd wanneer de laesies duidelijk gedefinieerd en omgeven zijn door geaëreerde long. Klinisch opgemerkte laesies zullen alleen als meetbaar worden gezien wanneer zij oppervlakkig zijn (bijv. huidnodules en palpeerbare lymfeklieren). Voor het geval van huidlaesies, is documentatie door middel van kleurenfoto*s, inclusief een liniaal om de grootte van de laesies te schatten noodzakelijk.;
- Adequate orgaanfunctie inclusief de volgende:
 - a. Adequate beenmergreserve: absolute neutrofielentelling (gesegmenteerd en banden)

(ANC) ≥ 1500 cellen/ μ l, bloedplaatjestelling ≥ 100.000 cellen/ μ l en hemoglobine ≥ 9 g/dl

b. Hepatisch: bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$; alanine-aminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) $\leq 3,0 \times \text{ULN}$.

c. Nier: serumcreatinine $< 2,0$ mg/dl of berekende creatinineklaring > 60 ml/min

d. Cardiaal: Linker ventriculaire ejectiefractie (LVEF) $\geq 50\%$ door middel van MUGA of echocardiografie (intrapatiënt herbepaling van LVEF dient tijdens het gehele onderzoek volgens dezelfde methode te worden uitgevoerd).

- Negatieve serumzwangerschapstest ten tijde van opname voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Voor mannen en vrouwen die kinderen kunnen krijgen, het gebruik van effectieve anticonceptiemethoden tijdens het onderzoek.

- In staat zijn de vereisten voor het onderzoek te begrijpen, schriftelijk toestemming te geven na ontvangst van informatie en autorisatie voor gebruik en onthulling van beschermde informatie met betrekking tot de gezondheid, en bereid zijn zich aan de beperkingen van het onderzoek te houden en terug te komen voor de benodigde beoordelingen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen

- Radiotherapie t.h.v. de thorax binnen de afgelopen 28 dagen of andere radiotherapie binnen de afgelopen 14 dagen. Herstel van de acute toxische effecten van bestraling die nodig is voorafgaand aan deelname aan het onderzoek. Eerder bestraalde meetbare laesies moeten groter worden om gezien te worden als targetlaesies. Eerdere bestraling toegestaan tot $< 25\%$ van het beenmerg.

- Meer dan 1 voorgaande chemotherapie behandeling voor SCLC.

- Eerdere behandeling met antracycline

- Behandeling met iedere andere studiemedicatie binnen 28 dagen of standaard chemotherapie behandeling binnen 21 dagen vóór deelname aan het onderzoek. Patiënten moeten volledig hersteld zijn van alle acute nevenwerkingen van de voorgaande behandeling, uitgezonderd alopecia.

- Patiënten met tweede primaire maligne aandoening (behalve in situ carcinoom van de cervix of voldoende behandeld niet-melanomateus carcinoom van de huid of andere maligne aandoening die tenminste 2 jaar eerder is behandeld door middel van een chirurgische ingreep en/of radiotherapie en sindsdien zonder aanwijzingen van recidive).

- Gelijktijdige ernstige of niet onder controle te houden medische ziekte (bijv. actieve systemische infectie, diabetes, hypertensie, aandoening van de coronaire vaten, congestief hartfalen) die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de patiënt in gevaar zou brengen of het vermogen van de patiënt om het onderzoek te voltooien zou aantasten.

- Symptomatische metastasen van het centrale zenuwstelsel. Patiënten met asymptomatische hersenmetastasen zijn toegestaan.

De patiënt moet gedurende ≥ 2 weken stabiel zijn na radiotherapie en gedurende ≥ 1 week geen corticosteroïden hebben gebruikt.

- Anamnese van interstitiële longziekte of longfibrose.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-12-2006
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	amrubicine
Generieke naam:	amrubicine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2007
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2008
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	EUCTR2006-004785-14-NL
CCMO	NL14576.029.06