

Een fase III, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van 10 mg ZD4054 versus placebo bij patiënten met hormoonresistente prostaatkanker en botmetastasen die geen pijn hebben of mild symptomatisch zijn

Gepubliceerd: 18-09-2007 Laatste bijgewerkt: 09-05-2024

Een fase III, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van 10 mg ZD4054 versus placebo bij patiënten met hormoonresistente prostaatkanker en botmetastasen die geen pijn hebben of mild symptomatisch zijn

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

Samenvatting

ID

NL-OMON31111

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

D4320C00014

Aandoening

- Urogenitale aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

hormoon ongevoelige prostaatkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: door de opdrachtgever/Sponsor (AstraZeneca)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hormoonresistente, kanker, prostaat, prostaatkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Evaluatie van het effect van ZD4054 op de algemene overleving, gedefinieerd als de tijd tot overlijden (vanaf de randomisatie) door iedere oorzaak, vergeleken met placebo

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

1. Evaluatie van het effect van ZD4054 op de progressievrije overleving, gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie in het onderzoek tot klinische progressie van de ziekte, vergeleken met placebo
2. Onderzoek naar het verdraagbaarheids- en veiligheidsprofiel van ZD4054 vergeleken met placebo
3. Evaluatie van het effect van ZD4054 op de tijd tot het gebruik van opiaten vergeleken met placebo
4. Evaluatie van het effect van ZD4054 op het voorkomen van skeletale gebeurtenissen vergeleken met placebo
5. Onderzoek naar de effecten van ZD4054 op de vorming van botmetastasen vergeleken met placebo

6. Evaluatie van de effecten van ZD4054 op de Health Related Quality of Life (HRQOL) vergeleken met placebo
7. Onderzoek naar het effect van ZD4054 op de tijd tot prostaatspecifieke-antigeen (PSA)-progressie vergeleken met placebo
8. Evaluatie van de effecten van ZD4054 op de tijd tot pijnprogressie vergeleken met placebo
9. Evaluatie van de effecten van ZD4054 op de tijd tot de aanvang van chemotherapie vergeleken met placebo
10. Onderzoek naar de farmacokinetische kenmerken van ZD4054

Exploratieve doeleinden:

1. Evaluatie van de effecten van ZD4054 op de gezondheidsstatus vergeleken met placebo
2. Onderzoek naar het verband tussen farmacokinetische en farmacodynamische metingen
3. Evaluatie van de effecten van ZD4054 op de plasmaconcentratie van hersen-natriuretisch peptide (BNP) en onderzoek naar de bruikbaarheid ervan voor het voorspellen van de ontwikkeling van hartfalen
4. Verzameling van optionele serummonsters voor onderzoek naar exploratieve biomarkers
5. Verzameling van optioneel prostaatkankerweefsel (bijv. van TURP of biopsieën) van patiënten die daarvoor toestemming verleend hebben en de opslag van dat weefsel voor nader onderzoek
6. Verzameling van een optioneel farmacogenetisch monster van patiënten die

daarvoor toestemming verleend hebben en de opslag van dat monster voor nader onderzoek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ZD4054, een specifieke endotheline receptor-A (ETA) antagonist, wordt momenteel ontwikkeld als een potentiële behandeling van hormoon-resistente prostaatkanker. Prostaatkanker is een wereldwijde leidende oorzaak van sterfgevallen aan kanker. Botmetastases ontwikkelen in het overgrote deel van de mannen met gevorderde prostaatkanker en zijn de voornaamste oorzaak van het overlijden ten gevolge van gevorderde prostaatkanker. Initiele behandeling van de gevorderde ziekte is middels onderdrukking van de testiculaire androgeen productie, hetzij enkel of in combinatie met een anti-androgeen, maar vrijwel alle mannen met metastases zullen uiteindelijk progressie van de ziekte doormaken ondanks deze behandeling. Patienten met hormoon-resistente prostaatkanker hebben een slechte prognose.

Docetaxel is een algemeen geaccepteerde behandelingsmethode voor de te onderzoeken patientengroep. Dit is echter een chemotherapeutikum met bijkomende toxiciteit problematiek. Daarnaast bestaat er controversie betreffende het juiste moment om docetaxel therapie te initiëren.

ZD4054 heeft de potentie om de overleving van patienten met gemetastaseerde prostaatkanker te verhogen zonder de met chemotherapie gepaardgaande toxiciteit.

Doel van het onderzoek

Een fase III, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van 10 mg ZD4054 versus placebo bij patiënten met hormoonresistente prostaatkanker en botmetastasen die geen pijn hebben of mild symptomatisch zijn

Onderzoeksopzet

Fase III

Gerandomiseerd (1:1), dubbelblind

2 behandelgroepen:

Groep A: AZ4054 10mg

Groep B: placebo

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten ontvangen: AZ4054 10mg of placebo

Inschatting van belasting en risico

Belasting voor de patient:

Afname bloed: 14x

ECG: 4x

CT of MRI scan: 2x

Botsan: 2x

Bij bovenstaande gegevens is uitgegaan van een patient die 12 maanden studiemedicatie krijgt en een 18 maanden follow up periode ondergaat.

Risico's van het onderzoeksgeneesmiddel:

In eerder onderzoek waren de vaakst gemelde bijwerkingen hoofdpijn, rhinitis (verstopte neus, die veroorzaakt kan worden door allergieën of andere factoren), misselijkheid, braken en oedeem (opzwellen van het lichaam).

Bijwerkingen die zich minder waarschijnlijk voordoen tijdens het gebruik van het onderzoeks-geneesmiddel zijn artralgie (pijn in uw gewrichten), dyspneu (kortademigheid), myalgie (spierpijn), uitslag en erytheem (roodheid van de huid door bloedophoping in de bloedvaten). In vorig onderzoek werd vergeleken met de placebo rugpijn, een geringe afname in de diastolische bloeddruk (in rust) en een hoger risico op hartfalen geconstateerd.

In een klein aantal gevallen werden afwijkingen in het bloedbeeld aangetroffen, zoals een toename in transaminases (indicatoren voor de leverfunctie), anemie (lager aantal rode bloedcellen) en minder hemoglobine (een eiwit in rode bloedcellen dat zuurstof vervoert).

Verder is er het risico, zoals bij ieder nieuw medicijn, op nog onbekende onvoorziene bijwerkingen.

Overige risico's

Afname van bloedmonsters kan de volgende bijwerkingen hebben: een flauw gevoel, ontsteking van de ader, pijn, blauwe plekken of bloeden op de plaats van de punctie. Er is ook een kleine kans op een infectie.

Na het ECG (elektrocardiogram) kan de huid geïrriteerd raken op de plaats waar de plakkers aangebracht zijn.

Een CT-scan is een algemeen gebruikte diagnostische standaardprocedure. Tijdens deze test wordt men aan een kleine hoeveelheid straling blootgesteld. Hoewel

alle straling die men tijdens zijn/haar leven krijgt bij elkaar wordt opgeteld, vormen kleine doses geen significant risico voor de gezondheid.

Een MRI-scan is een algemeen gebruikte standaardprocedure. Er zijn geen gevaren of bijwerkingen bekend van een MRI-scan. Aangezien patiënten tijdens de scan in een grote cilinder moeten liggen, kunnen sommige mensen echter een claustrofobisch gevoel (fobie voor kleine of afgesloten ruimten) hebben.

De botscan is een algemeen gebruikte diagnostische procedure om metastasen in het skelet op te sporen. De hoeveelheid radioactiviteit van de radionuclide stof is niet genoeg om een significant risico voor uw gezondheid te vormen.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Forskargatan 18
Sodertalje SE-15185
SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Forskargatan 18
Sodertalje SE-15185
SE

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. Verlening van geïnformeerde toestemming
2. Man van 18 jaar of ouder
3. Histologische of cytologische bevestiging van adenocarcinoom van de prostaat
4. Gedocumenteerd bewijs van botmetastasen op een radionuclide botscan. In het anteroposterieure (AP) of posteroanterieure (PA) aanzicht mag $< 75\%$ van de wervelkolom, het bekken en de ribben van de patiënt door de ziekte zijn aangetast. Bij patiënten bij wie ≤ 3 laesies worden waargenomen op de botscan moet ter bevestiging een CT scan, MRI of röntgenopname gemaakt worden
5. Biochemische progressie van de prostaatkanker, die gedocumenteerd nadat de patiënt gecastreerd is:
 - Biochemische progressie is gedefinieerd als ten minste 2 stapsgewijze toenames in PSA over een periode van ≥ 1 maand (waarden hoeven niet achtereenvolgens te zijn, maar 2 waarden moeten sinds de vorige hoogste waarde gestegen zijn) met ten minste 14 dagen tussen de metingen onafhankelijk van het gebruikte assay of laboratorium.
 - Historische waarden mogen gebruikt worden
 - De laatste PSA moet met $\geq 50\%$ ten opzichte van de eerste van 3 PSA-waarden zijn toegenomen of moet met ≥ 10 ng/mL zijn toegenomen ten opzichte van de eerste PSA-waarde
 - De laatste PSA-waarde moet $\geq 1,2$ ng/mL bij patiënten die een radicale prostatectomie hebben ondergaan en ≥ 5 ng/mL bij alle overige patiënten
6. Asymptotisch of milde pijn van de prostaatkanker, gedefinieerd als een score van ≤ 2 op het ergste pijnitem van de BPI
7. Chirurgisch gecastreerd of continu medisch gecastreerd met een serum testosteronniveau van $\leq 2,4$ nmol/L (70 ng/dL)
8. Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) performancestatus 0 - 1
9. Levensverwachting van 6 maanden of langer.; Om in de genetische component van het onderzoek te worden opgenomen, moet de patiënt aan het volgende criterium voldoen:
 1. Verlening van geïnformeerde toestemming voor genetisch onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Radiotherapie voor een botlaesie of het prostaatbed binnen 4 weken voorafgaande aan het begin van de onderzoeksbehandeling

2. Huidig gebruik van opiaten (vanaf het moment dat schriftelijke geïnformeerde toestemming gegeven is), met uitzondering van opiaten die PRN genomen worden voor pijn die niet direct gerelateerd is aan de prostaatkanker
3. Eerdere cytotoxische chemotherapie (zoals paclitaxel, docetaxel en mitoxantron) voor de behandeling van recidiverende prostaatkanker (eerdere behandeling met estramustine is toegestaan) en andere doelgerichte kankerbehandelingen (zoals EGF, EGFR, VEGF en VEGFR)
4. Systemische radionuclide behandeling (d.w.z. strontiumchloride Sr89, 186relabeled HEDP of 153Sm-EDTMP pentaanatrium) binnen 12 weken voor aanvang van de onderzoeksbehandeling
5. Gebruik van krachtige CYP450-inductors (zoals fenytoïne, rifampicine, carbamazepine, phenobarbitone en St Janskruid) binnen 2 weken voor aanvang van de onderzoeksbehandeling Dexamethason is toegestaan als de onderzoeker denkt dat dit nodig is, maar deze wordt aangemoedigd de patiënt zo mogelijk met een andere steroïde te behandelen
6. Gebruik van systemische retinoïden binnen 2 weken voor aanvang van de onderzoeksbehandeling
7. De patiënt heeft binnen 4 weken voor aanvang van de onderzoeksbehandeling een onderzoeksgeneesmiddel ontvangen in een ander klinisch onderzoek
8. Vroegere behandeling met endothelinereceptorantagonist of familiegeschiedenis van overgevoeligheid voor endothelineantagonisten
9. Neurologische symptomen of tekenen die consistent zijn met acute of zich ontwikkelende ruggenmergcompressie Als een patiënt neurologische symptomen heeft, moet een MRI gemaakt worden waarop aangetoond kan worden dat er geen sprake is van een dreigende of feitelijke ruggenmergcompressie. Stabiele, eerder behandelde patiënten zijn toegestaan
10. Symptomatische perifere neuropathie van CTCAE-graad 2 of hoger
11. Bekende of vermoedelijke metastasen in het zenuwstelsel
12. Geschiedenis van vroegere of huidige epilepsie, epileptisch syndroom of andere epileptische aandoening
13. Klasse III of IV hartfalen (volgens classificatie van New York Heart Association (NYHA)) of myocardiinfarct binnen 6 maanden voorafgaande aan de registratie bij het onderzoek.
14. QT-interval gecorrigeerd voor hartslag bijv. met behulp van correctie van Bazett > 470 msec
15. Voorgeschiedenis van andere maligniteiten dan prostaatkanker of behandelde basaalcelcarcinomen van de huid in de afgelopen 5 jaar
16. Naar de mening van de onderzoeker bewijs van een ernstige of ongecontroleerde systemische ziekte (bijv. huidige instabiele of niet gecompenseerde ziekte van de ademhalingswegen, het hart, de lever of de nieren) of bewijs van een andere significante klinische aandoening of laboratoriumresultaat waardoor het ongewenst is dat de patiënt aan het onderzoek deelneemt.
17. Hemoglobine (Hb) < 9 g/dL. Concomitant gebruik van erytropoëetine of bloedtransfusies is toegestaan
18. Serum bilirubine > 1,5 maal de bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN) Dit geldt niet voor patiënten met het syndroom van Gilbert (persisterende of recidiverende hyperbilirubinemie die voornamelijk ongeconjugeerd is in afwezigheid van bewijs voor hemolyse of hepatische pathologie), die na overleg met hun arts tot het onderzoek kunnen worden toegelaten
19. Alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) > 2,5 x ULN of 5 x

ULN in de aanwezigheid van een levermetastase

20. Creatinineklaring van < 50 mL/minuut, bepaald met behulp van de Cockcroft-Gault vergelijking of een creatinineklaring van 24-uur

21. Patiënten die na de randomisatie het onderzoek discontinueren, kunnen niet opnieuw geregistreerd worden. Patiënten die niet aan de inclusie/exclusiecriteria voldoen kunnen één keer opnieuw overwogen worden voor deelname aan het onderzoek/ Patiënten die opnieuw geregistreerd worden moeten opnieuw toestemming geven en krijgen een nieuw registratienummer

22. Betrokkenheid bij de planning en de uitvoering van het onderzoek (geldt voor personeel van en and AstraZeneca en personeel dat verbonden is aan het onderzoekscentrum).;De volgende criteria zijn exclusiecriteria voor genetisch onderzoek:

1. De patiënt heeft eerder een beenmergtransplantatie ondergaan
2. De patiënt heeft in de afgelopen 90 dagen een volledige bloedtransfusie ondergaan

Onderzoekopzet

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:	01-10-2007
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2007

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2007-003227-20-NL
CCMO	NL19123.091.07