

Een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter onderzoek naar de werkzaamheid van Denosumab, vergeleken met zoledroninezuur (Zometa®), bij de behandeling van botmetastasen bij patiënten met hormoonresistente prostaatkanker.

Gepubliceerd: 04-05-2006 Laatste bijgewerkt: 14-05-2024

Vaststellen of de werking van Denosumab niet minder is dan die van zoledronine zuur met betrekking tot het eerste optreden van een botgerelateerd bijverschijnsel gedurende de studie bij patiënten met hormoonresistente prostaatkanker.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Botafwijkingen (excl. congenitaal en breuken)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31761

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Denosumab 20050103/PC

Aandoening

- Botafwijkingen (excl. congenitaal en breuken)
- Voortplantingsorgaan- en urogenitale neoplasmata, geslacht niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

botmetastasen in patiënten met hormoonresistente prostaatkanker; prostaatkanker

uitgezaaid naar het bot

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AMGEN, INC.

Overige ondersteuning: Amgen Inc;Thousand Oaks;California;U.S.A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Botmetastasen, Denosumab, Prostaatkanker, Zoledronine zuur

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijd tot de eerste SRE tijdens de studie (niet-minderwaardigheid van denosumab)

Secundaire uitkomstmaten

Tweede Effectiviteit eindpunten

- * tijd tot een eerste SRE optreedt gedurende het onderzoek (superioriteit)

- * tijd tot een eerste en volgende optreden van SRE gedurende het onderzoek

(superioriteit, gebruikmakend van mutiple event analysis).

Eindpunten met betrekking tot Veiligheid

- * Aantal bijverschijnselen die behandeld moeten worden

- * Veranderingen in laboratorium waarden

- * Incidentie van anti-denosumab antilichaam vorming

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prostaatkanker is de op-een-na meest voorkomende kanker-gerelateerde doodsoorzaak bij mannen in Westerse geïndustrialiseerde landen. Bij deze patiënten worden vaak bot metastasen aangetroffen.

Naast systemische antineoplastische behandeling, is er voornamelijk radiotherapie voor de botten om de botmetastasen onder controle te houden. Andere veel gebruikte pijnbestrijdende behandelingen van botmetastasen zijn de bisfosfonaten, waarvan in klinische onderzoeken reductie van skeletgerelateerde bijverschijnselen, botpijn en verhoogd calcium in het bloed bij patiënten met botmetastasen is aangetoond. Terwijl het is vastgesteld dat deze goede inhibitors van botresorptie zijn, is het nu duidelijk dat, meer dan de physicochemische eigenschappen, hun anti-resorptie activiteit huist in hun mogelijkheid om osteoclast activiteiten te remmen. In dit onderzoek wordt Denosumab (een monoclonaal antilichaam) vergeleken met Zoledronine zuur (bisfosfonaat). Er is eerdere klinische ervaring met Denosumab bij de behandeling van preventieve osteoporose en kanker gerelateerde botafwijkingen.

Doel van het onderzoek

Vaststellen of de werking van Denosumab niet minder is dan die van zoledronine zuur met betrekking tot het eerste optreden van een botgerelateerd bijverschijnsel gedurende de studie bij patiënten met hormoonresistente prostaatkanker.

Onderzoeksopzet

Ongeveer 1870 subjects krijgen in de verhouding 1:1 :

- * Een onderhuidse injectie met denosumab dosis 120 mg elke 4 weken en een intraveneuze toediening van zoledronine zuur-placebo van minimaal 15 minuten inlooptijd elke 4 weken,

of

- * Een onderhuidse injectie met denosumab placebo en een intraveneus infuus met zoledronine zuur dosis 4 mg (met aangepaste dosis bij patiënten met een baselijn createnine klaring van <60 ml/min).

totdat ongeveer 745 subjects tijdens het onderzoek een botgerelateerd bijverschijnsel (Skeletal Related Event / SRE) hebben gehad en de primaire effectiviteit en veiligheid analyse is voltooid.

SRE is als volgt gedefiniëerd: een pathologische botbreuk, radiotherapie voor het skelet, botoperatie of inzakken van de wervelkolom.

Het wordt ten zeerste aangeraden dat alle patienten dagelijks calcium (500 mg) en vitamine D (400 IU) toegediend krijgen, tenzij een hypercalcemie bekend is.

Mocht Denosumab een gunstig baten:risico profiel hebben in vergelijking met

Zometa dan worden alle patienten die tot op dat moment elke 4 weken het ziekenhuis hebben bezocht, in de gelegenheid gesteld om open-label Denosumab in een dosis van 120mg (onderhuids) toegediend krijgen voor maximaal 2 jaar of totdat het product commercieel verkrijgbaar is. Mocht het baten:risico profiel niet gunstig zijn, dan worden alle patienten voor overleving gevolgd gedurende 2 jaar na de laatste dosis geblindeerde studiemedicatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

IV injecties (Zometa of placebo): elke 4 weken, Onderhuidse injecties: Denosumab of placebo: elke 4 weken, Röntgen foto's van het totale skelet : iedere 12 weken, Bloedafname bij screening en elke 4 weken. Zie ook het protocol pagina 72-75. In open-label fase: Onderhuidse injecties Denosumab elke 4 weken, bloedafname elke 4 weken gedurende de eerste 3 maanden, vervolgens elke 12 weken. Zie ook het protocol pagina 76.

Inschatting van belasting en risico

Er kunnen allergische reacties op de injecties en de infusen optreden. Bloedafname kan blauwe plekken en pijn veroorzaken en er is een geringe blootstelling aan straling tijdens de röntgenfoto's van het skelet.

Gerapporteerde bijwerkingen in verschillende populaties van Denosumab zijn: hoofdpijn, rugpijn, gewrichtspijn, neusverstopping, misselijkheid, verstopping van de bovenste luchtwegen, moeheid, spierstijfheid, botpijn, zwakte, obstipatie, verlaagde calcium spiegels (kan leiden tot een tintelend gevoel of spierkramp).

Ook kan het lichaam antilichamen tegen Denosumab gaan vormen, dit is een enkele keer voorgekomen maar geen significante effecten zijn hierbij gerapporteerd.

Een derde van de met zoledroninezuur behandelde patiënten heeft melding gemaakt van hoofdpijn en een griepachtig syndroom bestaande uit koorts, vermoeidheid, zwakte, slaperigheid, koude rillingen en bot-, gewrichts- en/of spierpijn. In de meeste gevallen is geen specifieke behandeling vereist en verdwijnen de symptomen na een paar uur of dagen. In zeer zeldzame gevallen is melding gemaakt van ernstige bot-, gewrichts- en/of spierpijn, waardoor mensen incidenteel uit de roulatie waren. Pijn in de mond, het gebit en/of de kaak, zweren in de mond of andere symptomen m.b.t. de mond kunnen bij sommige patiënten onder kankerbehandeling optreden.

Het voordeel voor patienten is dat alle patiënten een actieve stof krijgen. Ze worden allemaal behandeld met een medicijn dat effectief is in het vertragen of voorkomen van SREs.

Contactpersonen

Publiek

AMGEN, INC.

One Amgen Center Drive
CA 91320, Thousand Oakes
US

Wetenschappelijk

AMGEN, INC.

One Amgen Center Drive
CA 91320, Thousand Oakes
US

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)

- mannen ouder dan 18 jaar met histologisch vastgestelde prostaat kanker;- Actueel of eerder verkregen radiografisch (bijv röntgen, CT of MRI) bewijs van tenminste 1 botmetastase;- Een vastgesteld falen van minstens 1 hormoon therapie, bewezen door een stijgend PSA niveau (bijv, 3 achtereenvolgende metingen met minstens 2 weken tussen elke meting. De derde meting moet meer dan 0.4 ng/mL zijn en binnen 8 weken voor de randomisatie worden genomen);- Serum testosteron levels van <50 ng/dL ten gevolge van operatieve of wel chemische sterilisatie;- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0,1 of 2;- Adequate orgaanfunctie, vastgesteld door de volgende

5 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter onderzoek naar de werkzaamheid van ... 25-05-2025

criteria:

- aspartaat aminotransferase (AST) $\leq 5 \times \text{ULN}$ (hoogste normaalwaarde)
- alanine aminotransferase (ALT) $\leq 5 \times \text{ULN}$
- totale bilirubine $\leq 2 \times \text{ULN}$
- Kreatinine klaring (Cockcroft-Gault) $\geq 30 \text{ mL/min}$
- Albumine- aangepaste serum calcium $\geq 2.0 \text{ mmol/L}$ (8.0 mg/dL) en $\leq 2.9 \text{ mmol/L}$ (11.5 mg/dL);- Voordat studie-specifieke procedures worden uitgevoerd moet de correcte getekende versie van het informed consent worden verkregen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Huidige of eerdere toediening van IV bisphosphonate om welke reden dan ook;- Huidige of eerdere orale toediening van bisphosphonaten voor de behandeling van botmetastasen;- Een geplande stralings therapie of operatie mbt bot;- Eerdere toediening van Denosumab;- Bekende hersen metastasen;- Een levensverwachting van minder dan 6 maanden;- Een geschiedenis of huidig bewijs van osteonecrose/osteomyelitis van de kaak;- Actieve tand of kaak conditie waarbij een orale operatie vereist is;- Nog niet genezen tand/mond operatie;- Geplande invasieve tandheelkundige procedures gedurende de studie;- Aanwijzingen voor elk van de volgende condities door de patient zelf gerapporteerd of op basis van review van het medisch dossier:
- Bekende historie van secundaire maligniteit in de laatste 3 jaar, behalve voor basale cel carcinoom
- Bekende infectie met HIV
- Avtieve infectie met hepatitis B of C virus;- Elke ziekte die, naar de mening van de onderzoeker, de patient zou kunnen verhinderen om de studie af te ronden of zal storen bij de interpretatie van de studie resultaten;- 30 dagen of minder sinds het ontvangen van een ander experimenteel produkt of apparaat (ie, heeft geen verkoop autorisatie) in een andere trial;- Vruchtbare patienten die niet akkoord gaan met het gebruiken van effectieve contraceptie (zoals gedefinieerd door de onderzoeker of afgevaardigde);-Bekende gevoeligheid voor 1 (of meer) van de producten die tijdens de studie worden toegediend (zoledronine zuur, producten afkomstig van zoogdieren, calcium of vitamine D)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-09-2006
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t.
Generieke naam:	Denosumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zometa
Generieke naam:	zoledroninezuur
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2006
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	20-10-2006
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	12-05-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	29-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Zuidwest Holland (Den Haag)

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	EUCTR2006-000341-19-NL
CCMO	NL11590.098.06