

Gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter onderzoek ter vergelijking van denosumab met zoledroninezuur (Zometa®) bij de behandeling van botmetastasen bij proefpersonen met gevorderde borstkanker

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 gevorderde borstkanker en bot metastasen.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON31822

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Denosumab 20050136

Aandoening

- Botafwijkingen (excl. congenitaal en breuken)
- Botstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Bot metastasen bij patiënten met gevorderde borstkanker. Borst kanker uitgezaaid naar het bot.

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AMGEN Inc.

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borst kanker, Botmetastasen, Denosumab, Zoledroninezuur / Zometa

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De tijd tot een eerste SRE optreedt gedurende het onderzoek.

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

Er zijn in 2002 wereldwijd ongeveer 1.150.000 gevallen van borstkanker gerapporteerd waarvan 411.000 met dodelijke afloop. In geval van metastasen bij borstkanker ontwikkelen zich in 75% botmetastasen. Meer dan 50% van de borstkankerpatiënten met botmetastasen vertonen pathologische botbreuken. 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. Er is eerder klinische ervaring met Denosumab bij de preventie van 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 gevorderde borstkanker en bot metastasen.

Onderzoeksopzet

Ongeveer 1690 proefpersonen 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 proefpersonen met een baselijn createnine klaring van < 60 ml/min).

totdat ongeveer 745 proefpersonen tijdens het onderzoek ten minste één botgerelateerd bijverschijnsel (Skeletal Related Event / SRE) hebben gehad en de primaire efficiëntie en veiligheid analyses zijn 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 proefpersonen 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 patiënten 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 patiënten 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 versie 30 april 2008 p. 80-82. 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 protocol versie 30 april 2008 p. 83.

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 patiënten 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 in patiënten met gevorderde borstkanker.

Contactpersonen

Publiek

AMGEN Inc.

One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA
CA 91320
US

Wetenschappelijk

AMGEN Inc.

One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA
CA 91320
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)

Inclusie Criteria:

- * volwassenen (inclusief mannen) met histologische of cytologische vastgestelde borst kanker
- * huidig of eerder bewijs van tenminste 1 botmetastase, vastgesteld door radiografie (b.v. röntgen foto, computer tomografie [CT], of magnetic resonance imaging [MRI]).
- * Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0, 1, or 2
- * Orgaan functies die aan de volgende criteria voldoen:
- * serum aspartate aminotransferase (AST) minder of gelijk aan 5 x de hoogste normaal waarde(ULN)
- * serum alanine aminotransferase (ALT) minder of gelijk aan 5 x de hoogste normaalwaarde (ULN)
- * serum totaal bilirubine minder of gelijk aan 2 x de hoogste normaalwaarde (ULN)
- * creatinine clearance (Cockcroft-Gault) groter of gelijk aan 30 mL/min
- * albumin-adjusted serum calcium groter of gelijk aan 2.0 mmol/L (8.0 mg/dL) en groter of gelijk aan 2.9 mmol/L (11.5 mg/dL)

* De correcte versie van de Patiënteninformatie en Consent form getekend hebben, alvorens een onderzoeksprocedure wordt uitgevoerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusion Criteria:

- * Huidig of eerdere Intravenueuze toediening van bisofosfonaat
- * Huidig of eerdere inname per os van bisofosfonaten voor de behandeling van botmetastasen
- * geplande radio therapie of bot operatie
- * eerdere toediening van denosumab
- * bekende hersen metastasen
- * levensverwachting van minder dan 6 maanden
- * eerdere geschiedenis of huidig bewijs van botnecrose/botontsteking van de kaak
- * huidige gebits- of kaaktoestand waarvoor een operatie nodig is.
- * niet genezen gebit / mondoperatie.
- * geplande gebitsprocedures gedurende het onderzoek waarbij het weefsel beschadigd wordt door injectienaalden of mesjes.
- * bewijs van een van de volgende condities verstrekt door het rapporteren door subjects zelf of doorkijken van de medische rapporten:
 - * eerdere malignancies (andere dan borst kanker, basaal cel carcinoom of baarmoederhalskanker) actief binnen 3 jaar voor randomizatie
 - * vastgestelde hiv infectie
 - * actieve infectie met Hepatitis B virus of Hepatitis C virus
- * elke orgaan of psychiatrische afwijking, die, naar de mening van de onderzoeker, het subject tegenhoudt om het onderzoek af te maken of de interpretatie van de studie resultaten zou beïnvloeden
- * 30 dagen of minder sinds het ontvangen van een onderzoeksmiddel of instrument (b.v. nog niet goedgekeurd om voor te schrijven) in een andere klinisch onderzoek.
- * subject in de vruchtbare leeftijd die het niet eens zijn om effectieve anti-conceptie middelen te gebruiken (zoals vastgesteld door de eerste onderzoeker of plaatsvervangend onderzoeker)
- * bekende gevoeligheid tegen een van de middelen die tijdens het onderzoek toegediend worden (b.v., zoledroninezuur, middelen uit mammalian, 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:	15-01-2007
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	denosumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zoledroninezuur
Generieke naam:	Zometa
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:	02-08-2006

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:	21-05-2007
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:	05-10-2007
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:	08-07-2008
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:	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	EUCTR2006-000339-93-NL
CCMO	NL11609.098.06