

Een fase Ib/II studie van AMG 655 in combinatie met doxorubicine voor de eerstelijnsbehandeling van lokaal uitgezaaid, niet-operabel weke delen sarcoom

Gepubliceerd: 21-01-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Deel 1 (fase 1b): Voor het identificeren van een dosis van AMG 655, in combinatie met doxorubicine, welke veilig en verdraagbaar is, zoals bepaald door het verloop van dosisgelimiteerde toxiciteit. Deel 2 (fase 2): Voor het beoordelen van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON32142

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Behandeling van lokaal uitgezaaid, niet-operabel weke delen sarcoom

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Weke delen Sarcoom

Aandoening

weke delen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AMG 655, Fase Ib/II, niet-operabel, weke delen sarcoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 1 (fase 1b): voor het identificeren van een dosis van AMG 655 in combinatie met doxorubicine welke veilig en verdraagbaar is zoals bepaald door het verloop van dosisgelimiteerde toxiciteit.

Deel 2 (fase 2): voor het voorspellen van de werking, zoals gemeten door progressievrije overleving, van AMG 655 bij de dosis die is geselecteerd in deel 1, in combinatie met doxorubicine.

Secundaire uitkomstmaten

Voor het voorspellen van het klinische voordeel van AMG 655 in combinatie met doxorubicine, zoals gemeten door objectieve responspercentage, tijd nodig voor respons, duur van de respons, mate van klinisch voordeel (complete respons, gedeeltelijke respons, en stabilisatie van de ziekte gedurende 12 weken of langer, zoals gemeten door middel van gemodificeerde respons-evaluatie-criteria voor vaste tumoren, progressievrije overleving (deel 1), en algehele overleving.

Voor het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van AMG 655 in combinatie met doxorubicine (deel 2).

Voor het evalueren van de vorming van anti-AMG 655-antilichaam.

Voor het evalueren van de farmacokinetiek van AMG 655 (deel 1; geselecteerde plaatsen in deel 2)

Verkennd onderzoek:

Voor het onderzoeken van het objectieve responspercentage en progressievrije overleving in individuen die zijn behandeld met AMG 655 monotherapie, na progressie van de ziekte op doxorubicine plus placebo (deel 2, arm B).

Voor het onderzoeken van de verwantschap tussen AMG 655 farmacokinetiek en behandelingresultaten (waaronder tumor respons en farmacodynamische eindpunten)

Voor het onderzoeken van de farmacodynamische respons op AMG 655 in combinatie met doxorubicine, zoals vastgesteld door apoptose biomarkers (caspase 3/7, niveaus genomisch DNA; deel 1; geselecteerde plaatsen in deel 2), en deze te correleren met behandelingresultaten.

Voor het onderzoeken van de ontwikkeling van andere potentiële biomarkers (bijvoorbeeld, biochemische niveaus en overvloed aan geneesmiddeldoelen) door middel van biochemische analyse van bloed en/of tumorweefsel, en deze te correleren met behandelingresultaten.

Voor het onderzoeken van de genetische variatie in genen betrekking hebbende op geneesmiddelmetabolisme, kankergenen, en genen betrekking hebbende op geneesmiddeldoel, en deze te correleren met behandelingresultaten (optioneel; vereist afzonderlijke geïnformeerde toestemming)

Voor het voorspellen van het effect van AMG 655 op door de patiënt gerapporteerde resultaten die betrekking hebben op kankergerelateerde en

behandelinggerelateerde symptomen en gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven op basis van de Kwaliteit van Leven Vragenlijst van de Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker (EORTC) - Core 30.

Voor het voorspellen van de tijd nodig voor verbetering van kankergerelateerde symptomen op basis van Kwaliteit van Leven Vragenlijst van de Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker (EORTC) - Core 30.

Voor het voorspellen van de voordelen voor de gezondheid geassocieerd met niet opereerbaar zachte-weefsel sarcoom met gebruikmaking van de Kwaliteit van Leven Vragenlijst van de Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker (EORTC) - Core 30.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In dit onderzoek wordt het onderzoeksgeneesmiddel AMG 655 geëvalueerd met betrekking tot de behandeling van patiënten met weke delen sarcoom (Soft Tissue Sarcoma, STS). Patiënten in dit onderzoek krijgen Doxorubicine-chemotherapie plus placebo of doxorubicine in combinatie met AMG 655.

De route van het aan tumornecrosefactor (TNF) verwante, apoptose-inducerende, ligand (TRAIL) is een potentieel therapeutisch doel voor kanker. Verschillende vermeldingen zijn aanmoedigend voor het ontwikkelen van AMG 655 in combinatie met chemotherapie voor het behandelen van sarcoom. Monsters van sarcoom tumor brengen hoge niveaus van TRAIL-receptor 1 en TRAIL-receptor 2 tot expressie, zoals bepaald door middel van immunohistochemie. In in vitro modellen, waaronder menselijke cellijnen, primaire weefselkweek, en menselijke tumor-xenotransplantaatmodellen, is weergegeven dat TRAIL in meerdere sarcoomsubtypen apoptose induceert, en dat in combinatie met chemotherapie, voornamelijk doxorubicine, deze activiteit toeneemt.

Het antilichaam tegen de TRAIL-receptor 2, lertumumab, bereikt in een aantal individuen met moeilijk te genezen zachte-weefsel sarcoom aanhoudende stabilisatie van de ziekte. Dit protocol is het eerste onderzoek van AMG 655 in combinatie met doxorubicine. Op basis van het veiligheidsprofiel, dat is waargenomen in het eerste onderzoek met AMG 655 in mensen, het

werkingmechanisme en de kenmerken van het geneesmiddelpaak van doxorubicine en AMG 655, worden overlappende toxiciteiten tussen AMG 655 en doxorubicine niet verwacht.

Aan dit onderzoek zullen ongeveer 30 centra deelnemen en deze zullen over de Verenigde Staten en Europa zijn verspreid. Het aantal patiënten wat zal deelnemen aan dit onderzoek is ongeveer 117. Ongeveer 5 tot 27 patiënten in deel 1 en ongeveer 90 patiënten in deel 2

Doel van het onderzoek

Deel 1 (fase 1b): Voor het identificeren van een dosis van AMG 655, in combinatie met doxorubicine, welke veilig en verdraagbaar is, zoals bepaald door het verloop van dosisgelimiteerde toxiciteit.

Deel 2 (fase 2): Voor het beoordelen van de werkzaamheid, zoals gemeten door progressievrije overleving, van AMG 655 bij de dosis die is geselecteerd in deel 1, in combinatie met doxorubicine.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrum, 2-delig fase 1b/2 onderzoek van AMG 655 in combinatie met doxorubicine als eerstelijns therapie voor individuen met lokaal gevorderd of metastatisch, niet opereerbaar zachte-weefsel sarcoom (STS).

Deel 1: is een open-label fase 1b segment voor het identificeren van een dosis van AMG 655 in combinatie met doxorubicine welke veilig en verdraagbaar is zoals bepaald door het verloop van dosisgelimiteerde toxiciteit. Initieel zullen ongeveer 6 individuen worden gerekruteerd voor het ontvangen van de doeldosis van AMG 655 (15 mg/kg Q3W) in combinatie met doxorubicine (75 mg/m² Q3W). De eerste 3 individuen zullen met een snelheid van 1 of minder dan 1 individu per week worden gerekruteerd. Indien het doeldosisregime veilig is, zoals gebaseerd op het verloop van dosisgelimiteerde toxiciteit, zal deel 2 open gaan voor inschrijving. Indien dit regime niet veilig is, zullen voor het identificeren van de maximale aanvaardbare dosis van AMG 655 in combinatie met doxorubicine subsidiaire lagere dosisniveaus worden onderzocht (bijvoorbeeld, 5 mg/kg; 1,5 mg/kg).

Deel 2: is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerde fase 2 onderzoek van doxorubicine in combinatie met AMG 655 bij de doeldosis, de maximale aanvaardbare dosis (indien lager dan de doeldosis; zoals bepaald in deel 1), of een subsidiaire lagere dosis. Deel 2 zal individuen (n = 90) in een 2:1 verhouding randomiseren voor het ontvangen van AMG 655 (arm A; n = 60), of placebo (arm B; n = 30), in combinatie met doxorubicine. Individueen zullen worden ingedeeld in histologisch celtype (liposarcoom versus leiomyosarcoom versus anderen), en Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG 0 versus ECOG 1)

Onderzoeksproduct en/of interventie

In beide delen van het onderzoek wordt doxorubicine toegediend op dag 1 van elke 21 daagse cycli, gevolgd door AMG 655 (deel 1; deel 2, arm A) of placebo (deel 2 arm B). Niet meer dan 6 cycli doxorubicine zullen worden gegeven. AMG 655 of placebo monotherapie kunnen worden voortgezet als doxorubicine wordt gestopt, tot ziekte progressie, overlijden of onacceptabele toxiciteit, terug trekken van het consent of een administratieve beslissing, tot 20 maanden na eerste toediening van de studie medicatie. In deel 2 van de studie, patiënten in de placebo groep (arm B) kunnen de kans krijgen om open label AMG 655 te krijgen (omdraaien van de behandeling) tot ziekte progressie.

Inschatting van belasting en risico

Individueen zullen gedurende tot 6 cycli doxorubicine en AMG 655 (deel 1; deel 2, arm A) of placebo (deel 2, arm B) ontvangen, gevolgd door AMG 655 of placebo alleen, tot aan het moment van progressie van de ziekte, dood, intolerantie voor AMG 655 of placebo, terugtrekking van de toestemming, of administratieve beslissing, verder gedurende tot 30 maanden vanaf de eerste toediening van het behandelingsonderzoek. In aanmerking komende individuen betreffende arm B kunnen daarna een voortgezette behandeling met alleen het middel AMG 655 ontvangen totdat daarop volgende progressie van de ziekte, dood, onacceptabele toxiciteit, terugtrekking van de toestemming, of administratieve beslissing, verder gedurende tot 30 maanden vanaf de eerste toediening van het behandelingsonderzoek. Er wordt voorzien dat de mediaan overleving op de controle arm, niet omvattende een behandelingseffect dat het resultaat is van eventueel later toegediend AMG 655, ongeveer tot 12 maanden is (van Glabdeke et al., 1999).

De maximale duur van het onderzoek is ongeveer 52 tot 60 maanden (vanaf het moment dat het eerste individu werd ingeschreven in deel 1 tot aan ongeveer 36 maanden vanaf het moment dat het laatste individu in deel 2 werd gerandomiseerd).

Het vervolgbezoek voor de veiligheid zal 30 dagen (+ 3 dagen) na de laatste dosis van de te onderzoeken behandeling plaats vinden. Het vervolgbezoek na 60 dagen zal 60 dagen (+ 14 dagen) na de laatste dosis van te onderzoeken behandeling plaats vinden. Het individu zal in het lange-termijn-vervolg elke 3 maanden ($\pm$ 2 weken), tot 36 maanden nadat het laatste individu is gerandomiseerd, worden gecontacteerd voor het vaststellen van overleving en progressie van de ziekte , indien niet eerder gedocumenteerd.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
4817 ZK
Nederland

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
4817 ZK
Nederland

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 of cytologisch bevestigd weke delen sarcoom plaatselijk verouderd, terugkerend of gemetastaseerd, niet te verwijderen ziekte tussenliggend of hoge gradatie ziekte (graad 2 of 3 volgens het Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) gradatie systeem.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De volgende soorten tumoren komen niet in aanmerking: alveolaire weke delen sarcoom, duidelijke cel sarcoom (melanoom van de weke delen) sarcoom met kraakbeen component, fibreus tumor, adhesie van de kleine tumor cellen, embryo rhabdomyoblastentumor, maligne bottumor, niet ontwikkelde neuro-epitheel tumor, maag en darm weefsel tumor, multipele idiopathisch hemorragisch sarcoom, tumor van mesotheel cellen, gemengd mesoderm tumor,

neuroblastentumor, botsarcoom.

Verleden doorgemaakt of bekend met de aanwezigheid van ongecontroleerde centraal zenuw stelsel metastasen.

Eerdere behandeling met chemotherapie of onderzoeksproducten voor de behandeling van plaatselijke gevorderde of gemetastaseerd, niet verwijderbaar weke delen sarcoom (voorafgaande nieuwe ondersteunende of ondersteunende behandeling is toegestaan, met de voorwaarde dat er geen ziekte progressie is geweest binnen 6 maanden na afronding van de behandeling).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-10-2008
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2010
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	EUCTR2007-04409-81-NL
CCMO	NL20273.058.07