

Een gerandomiseerd, open label, multi-nationaal fase 3 onderzoek waarin Amrubicine vergeleken wordt met Topotecan in patiënten met uitgebreide of gelimiteerde en gevoelige of refractore kleincellige longkanker na falen van eerste lijn chemotherapie

Gepubliceerd: 27-03-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

De primaire doelstelling is aan te tonen dat amrubicine (40 mg/m² als een infuus van 5 minuten eenmaal per dag toegediend gedurende 3 opeenvolgende dagen vanaf dag 1 van een kuur van 21 dagen) tot een langere algemene overleving leidt dan...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33958

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AMR PH GL 2007 CL 001

Aandoening

- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

Longkanker; haverscelcarcinoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Celgene Corporation

Overige ondersteuning: Celgene Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Beperkt stadium, Kleincellig Longcarcinoom, Longkanker, Uitgebreid stadium

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire werkzaamheidsvariabele voor dit onderzoek is de algemene overleving.

Belangrijkste secundaire werkzaamheidsvariabelen zijn:

- ORR op basis van RECIST (volledige respons [CR] + partiële respons [PR]); en
- PFS

De algehele responsduur en tijd tot tumorprogressie wordt ook geanalyseerd als secundaire werkzaamheidsvariabele.

De veiligheidsvariabelen voor dit onderzoek zijn:

- ongewenste voorvallen;
- klinische laboratoriumvariabelen;
- ecg*s met 12 afleidingen;
- linker ventriculaire ejectiefractie (LVEF) gemeten met behulp van echocardiogrammen (echo*s) of multiple gated acquisition scans (MUGA*s);

Onderzoekscentra in Duitsland en Engeland zullen ECHO gebruiken om de LVEF te bepalen.

- lichamelijke onderzoeken en

- vitale functies.

De variabelen met betrekking tot kwaliteit van leven voor dit onderzoek zijn de gezondheidsstatus en de kwaliteit van leven van patiënten met longkanker.

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amrubicine is een geneesmiddel dat in Japan is goedgekeurd voor de behandeling van kleincellige longkanker. Dit onderzoeksgeneesmiddel werkt vermoedelijk doordat het de tumorcellen verhindert te groeien. Het doel van dit onderzoek is de evaluatie van het effect van amrubicine vergeleken met topotecan op kleincellige longkanker. Topotecan is momenteel goedgekeurd voor gebruik in de Verenigde Staten, Canada, Australië, Zwitserland en de Europese Unie (EU) voor de behandeling van kleincellige longkanker.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is aan te tonen dat amrubicine (40 mg/m² als een infuus van 5 minuten eenmaal per dag toegediend gedurende 3 opeenvolgende dagen vanaf dag 1 van een kuur van 21 dagen) tot een langere algemene overleving leidt dan topotecanhydrochloride (topotecan) (1,5 mg/m² als een infuus van 30 minuten eenmaal per dag toegediend gedurende 5 achtereenvolgende dagen vanaf dag 1 van een kuur van 21 dagen) bij patiënten met uitgebreide of beperkte en gevoelige of refractaire kleincellige longkanker (SCLC) na falen van de eerstelijnschemotherapie.

De belangrijke secundaire doelstellingen betreffen een nadere karakterisering van de klinische voordelen van amrubicine vergeleken met topotecan met betrekking tot de volgende parameters:

- objectief responsepercentage (ORR) met behulp van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST);
- progressievrije overleving (PFS)

Andere secundaire doelstellingen zijn de beoordeling of vergelijking van amrubicine ten opzichte van topotecan met betrekking tot de volgende parameters:

- responsduur.

- tijd tot tumorprogressie (TTP);
- kwaliteit van leven (beoordeeld met behulp van de EuroQol [EQ-5D] en de Lung Cancer Symptom Scale [LCSS]);
- veiligheid en
- farmacokinetische parameters (plasma- en totaalbloedconcentraties), alleen bij patiënten die met amrubicine behandeld zijn.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerd, open-label, multinational onderzoek waarin bepaald wordt of amrubicine tot een betere algemene overleving leidt dan topotecan, wanneer het wordt toegediend aan patiënten met uitgebreide of beperkte en gevoelige of ongevoelige SCLC na falen van de eerstelijnschemotherapie. *Gevoelig* is gedefinieerd als beste respons op de eerstelijnschemotherapie van volledige reactie, gedeeltelijke reactie, of stabiele ziekte, met daaropvolgende progressie * 90 dagen na voltooiing van de chemotherapie; ongevoelig is gedefinieerd als geen objectieve respons op de eerstelijnschemotherapie gebaseerd op platina of progressie < 90 dagen na voltooiing van de eerstelijnschemotherapie.

Gerandomiseerde patiënten die gerandomiseerd zijn voor de effectieve datum van amendement 5 (03oktober2008) worden gestratificeerd naar het type respons op de eerstelijnsbehandeling (gevoelig versus ongevoelig), de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score en het ziektestadium. Effectief met de uitvoering van amendement 5, zijn gerandomiseerde patiënten gestratificeerd naar soort reactie op de eerste lijn therapie (gevoelig versus ongevoelig), en de ziekte fase (beperkt versus uitgebreid). Patiënten die willekeurig zijn toegewezen aan de onderzoeksgroep die met amrubicine behandeld wordt (groep A), ontvangen gedurende 3 opeenvolgende dagen vanaf dag 1 van een kuur van 21 dagen eenmaal per dag 40 mg/m² amrubicine als een intraveneus infuus van 5 minuten. Patiënten die willekeurig zijn toegewezen aan de onderzoeksgroep die met topotecan behandeld wordt (groep B), ontvangen gedurende 5 opeenvolgende dagen vanaf dag 1 van een kuur van 21 dagen eenmaal per dag 1,5 mg/m² topotecan als een intraveneus infuus van 30 minuten. Patiënten in beide behandelingsgroepen worden maximaal 6 cycli behandeld, tenzij ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt, de patiënt zijn of haar toestemming voor verdere behandeling intrekt of de arts besluit de behandeling te staken. Patiënten die bij cyclus 6 stabiliteit van de ziekte vertonen of beter zijn, kunnen na bespreking met de sponsor 6 extra cycli krijgen, voor een totaal van 12 cycli over een duur van ongeveer 8 maanden, waarbij gebruik gemaakt wordt van hetzelfde schema voor onderzoeksprocedures (zie tabel 1). Nadat een patiënt de behandeling voltooid heeft, begint hij of zij aan de follow-upperiode. De follow-up wordt voortgezet tot de patiënt overlijdt, zijn of haar toestemming voor verdere follow-up intrekt of onbereikbaar is geworden voor follow-up. Een commissie voor de controle van gegevens (DMC) evalueert de uitvoering van het onderzoek met een frequentie die voldoende is om de veiligheid van de patiënt zoals beschreven in de statuten van de DMC, te bewaken. CT- of MRI-scans worden door de sponsor of diens vertegenwoordiger verzameld en

gearchiveerd voor het geval dat een onafhankelijke beoordeling nodig is om de respons op de behandeling te verifiëren. Alle elektrocardiogrammen (ecg*s) met 12 afleidingen worden door de sponsor of diens vertegenwoordiger verzameld en gearchiveerd en centraal geëvalueerd. ECHO/MUGA scans voor patiënten die bevestigde significante reductie van LVEF vertonen, zullen worden verzameld voor latere centrale onafhankelijke beoordeling. In het statistische analyseplan (SAP) worden nadere details gegeven.

Voor beide behandelingsgroepen worden vóór toediening van de dosis in cyclus 1, tijdens de behandeling (even cycli) en tijdens de follow-up naast de evaluatie van de werkzaamheid en de veiligheid, gegevens verzameld met betrekking tot de kwaliteit van leven (alle patiënten) en het gebruik van medische hulpbronnen (subgroep van patiënten). Er worden enkele bloedmonsters afgenomen bij patiënten die met amrubicine behandeld worden voor farmacokinetische analyse van totaal bloed en plasma. Van iedere amrubicinepatiënt wordt één bloedmonster afgenomen voor farmacogenomisch onderzoek naar de genen die betrokken zijn bij de omzetting en het transport van amrubicine. Bloedmonsters voor farmacogenomische onderzoek zijn optioneel en worden verzameld van zowel Amrubicine en topotecan patiënten om onderscheid te helpen maken tussen de voorspelde en prognostische waarde van de genetische variaties. Tijdens het onderzoek is één interimanalyse van de werkzaamheidsvariabelen gepland. De DMC evalueert de gegevens als onderdeel van de interimanalyse. De interimanalyse wordt uitgevoerd als in totaal 294 patiënten overleden zijn. De slotanalyse is gepland nadat 490 sterfgevallen geregistreerd zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit is een open-label onderzoek. Patiënten worden willekeurig toegewezen aan een van 2 behandelingen, amrubicine of topotecan, in een verhouding van 2:1 (amrubicine versus topotecan). De behandeling moet binnen 7 dagen na de randomisatie beginnen; iedere cyclus bestaat uit 21 dagen. Patiënten in beide behandelingsgroepen worden maximaal 6 cycli behandeld, tenzij ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt, de patiënt zijn of haar toestemming voor verdere behandeling intrekt of de arts besluit de behandeling stop te zetten. Patiënten die bij cyclus 6 stabiele ziekte of beter vertonen kunnen na bespreking met de sponsor 6 extra cycli krijgen, waarbij gebruik gemaakt wordt van hetzelfde schema voor onderzoeksprocedures (zie tabel 1). Voor iedere patiënt zijn twee dosisverlagingen toegestaan. Amrubicine voor injectie wordt geleverd in flacons van 50 mg. Patiënten ontvangen gedurende 3 achtereenvolgende dagen beginnend op dag 1 van een kuur van 21 dagen eenmaal per dag 40 mg/m² amrubicine als een intraveneus infuus van 5 minuten. Topotecan voor injectie wordt geleverd in flacons van 4 mg. Patiënten ontvangen gedurende 5 achtereenvolgende dagen vanaf dag 1 van een kuur van 21 dagen eenmaal per dag 1,5 mg/m² topotecan als een intraveneus infuus van 30 minuten.

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen van amrubicine

Door het gebruik van amrubicine in Japan weten we dat de volgende bijwerkingen verwacht kunnen worden. Hiertoehoren:

- neutropenie of leukopenie - afname van het aantal witte bloedcellen, waardoor de kans op een infectie toeneemt, die in zeldzame gevallen ernstig kan zijn en tot de dood kan leiden;
- trombocytopenie - afname van het aantal trombocyten (cellen die helpen bij de bloedstolling) waardoor de kans bestaat op een bloeding, een afname van rode bloedcellen (anemie - waardoor u moe kunt zijn en gebrek aan energie kunt hebben);
- misselijkheid en/of braken;
- gebrek aan eetlust;
- haaruitval;
- zweertjes aan de binnenkant van de mond;
- diarree;
- koorts;
- flebitis (ontsteking van een ader);
- veranderingen in de elektrische activiteit van het hart (zichtbaar op ECG);
- roodgekleurde urine;
- verhoogde leverfunctietestwaarden, die op beschadiging van de lever kunnen duiden;
- verhoogde nierfunctietestwaarden, die op beschadiging van de nieren kunnen duiden;
- interstitiële pneumonie/pneumonitis - verergering van een type pneumonia heeft zich bij patiënten met longkanker en/of lymfoom voorgedaan;
- er zijn ook zeldzame gevallen van gastrointestinale zweren of irritatie, die tot een ernstige bloeding kunnen leiden.

Bij sommige Japanse patiënten is een afname in het vermogen van het hart om bloed te pompen naar alle delen van het lichaam geconstateerd, hetgeen van onbepaald belang is. Daarom wordt uw hartfunctie nauwlettend gecontroleerd tijdens uw deelname aan het onderzoek.

De gegevens over de bijwerkingen van amrubicine in klinische onderzoeken in de VS komen overeen met de bijwerkingen die in de Japanse onderzoeken gerapporteerd zijn.

Een aantal verschillende chemotherapeutische middelen, waaronder anthracyclines zoals doxorubicine, kunnen een *radiation recall* reactie veroorzaken. Wanneer iemand chemotherapie krijgt na een bestraling, kan de huid of het weefsel dat door de eerdere bestraling beschadigd was, opnieuw beschadigd worden (de huid kan rood worden, vervellen, pijn doen en opzwellen). Dit wordt *radiation recall* genoemd. De huidveranderingen variëren van milde roodheid tot weefseldood. Radiation recall kan ook in de longen en andere interne organen optreden. Radiation recall is niet gerapporteerd na een behandeling met amrubicine, maar het is een potentieel risico met amrubicine aangezien andere anthracyclines deze reactie veroorzaakt hebben.

Chemotherapeutische middelen, zoals amrubicine, worden vaak gevolgd door een behandeling met een bepaald type groeifactor (gepegyleerd granulocytkoloniestimulerende factor, gepegyleerd G-CSF, pegfilgrastim). Wanneer dit bepaalde type groeifactor gegeven wordt na een behandeling met chemotherapeutische middelen, kan soms een reactie optreden die hand-voet-syndroom heet. Hand-voet-syndroom is een aandoening die gepaard kan gaan met pijnlijke zwellingen, roodheid en gevoeligheid van de handpalmen en voetzolen die tot blaren en vervellen van de huid kan leiden. Groeifactoren worden soms gebruikt om de productie van witte bloedcellen te stimuleren. Als hand-voet-syndroom optreedt, kan uw arts uw behandeling wijzigen en een ander type (niet-gepegyleerde) groeifactor gebruiken.

Bijwerkingen van topotecan

Vaak voorkomende bijwerkingen van topotecan zijn:

- neutropenie of leukopenie - afname van het aantal witte bloedcellen, waardoor de kans op een infectie toeneemt, die in zeldzame gevallen ernstig kan zijn en tot de dood kan leiden;
- trombocytopenie - afname van het aantal trombocyten (cellen die helpen bij de bloedstolling) waardoor de kans bestaat op een bloeding, een afname van rode bloedcellen (anemie - waardoor u moe kunt zijn en gebrek aan energie kunt hebben);
- misselijkheid en/of braken;
- zweertjes aan de binnenkant van de mond;
- gebrek aan eetlust;
- haaruitval;
- diarree;
- koorts;
- constipatie, buikpijn, ademhalingsproblemen, hoest, vermoeidheid, zwakte, uitslag, hoofdpijn en een verdoofd/tintelend gevoel. Bijwerkingen die soms optreden, zijn sepsis en verhoogde waarden op sommige leverfunctietests, die op beschadiging van de lever kunnen duiden en verhoogde waarden op sommige nierfunctietests, die op beschadiging van de nieren kunnen duiden.

Duur van de bijwerkingen:

Veel bijwerkingen kunnen verschillende dagen aanhouden, maar in sommige gevallen kunnen de bijwerkingen lang aanhouden.

Andere mogelijke risico's en ongemakken

Een laag aantal witte bloedcellen kan leiden tot een grotere kans op infectie waarvoor antibiotica en/of geneesmiddelen nodig zijn om het aantal witte bloedcellen te vergroten.

Er is een risico van infectie of zwelling op de plaats van de

injectie/katheter. De risico*s van het afnemen van bloed zijn pijn, blauwe plekken en in zeldzame gevallen een infectie.

MRI- of CT-scans kunnen gepaard gaan met uiterst zeldzame allergische reacties op het contrastmiddel dat gebruikt wordt om dingen zichtbaar te maken tijdens de procedure. Tijdens dit type scan wordt u nauwlettend gecontroleerd door de radioloog om te zien of een van deze allergische reacties zich voordoet en wordt u onmiddellijk behandeld als dit gebeurt.

Contactpersonen

Publiek

Celgene Corporation

1700 Owens Street, Suite 2
San Fransisco, CA 94158
US

Wetenschappelijk

Celgene Corporation

1700 Owens Street, Suite 2
San Fransisco, CA 94158
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)

1. Histologische of cytologische diagnose van SCLC ten tijde van de recrutering voor het onderzoek volgens de histopathologische classificatie van de International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Gemengde of gecombineerde subtypen volgens de IASLC zijn niet toegestaan.
2. SCLC die ofwel gevoelig is (gedefinieerd als beste respons op de op platina gebaseerde eerstelijnschemotherapie van volledige reactie, gedeeltelijke reactie, of stabiele ziekte, met daaropvolgende progressie ³ 90 dagen na voltooiing van de eerstelijnschemotherapie) of ongevoelig is (gedefinieerd als geen objectieve respons op een eerdere op platina gebaseerde chemotherapie of progressie < 90 dagen na voltooiing van de eerstelijnschemotherapie).
3. Uitgebreide of beperkte ziekte; patiënten met beperkte ziekte die kandidaat zijn voor lokale of regionale reddende bestraling moet een dergelijke behandeling aangeboden zijn voordat ze aan dit onderzoek deelnemen.
4. Radiografisch gedocumenteerde progressie na de eerstelijnsbehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie.
5. Niet meer dan 1 eerdere chemotherapiebehandeling.
6. Ten minste 18 jaar oud.
7. ECOG-prestatie score (PS) van 0 of 1.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De belangrijkste exclusiecriteria zijn:

1. Bestraling van de borst als curatieve behandeling van het primaire ziektecomplex $\leq$ 28 dagen vóór de eerste dosis; schedelbestraling $\leq$ 21 dagen vóór de eerste dosis; radiotherapie voor alle andere gebieden $\leq$ 7 dagen vóór de eerste dosis;
2. Eerdere behandeling met anthracycline, topotecan of irinotecan.
3. Patiënten met een bekende geschiedenis van seropositieve human immunodeficiency virus (HIV) of patiënten die immunosuppressieve geneesmiddelen krijgen die naar de mening van de onderzoeker, het risico op ernstige neutropenie complicaties verhogen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-03-2009
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Calsed
Generieke naam:	amrubicine hydrochloride
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Hycamtin
Generieke naam:	topotecan
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2007-003989-18-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00547651
CCMO	NL20870.078.08