

# Een fase III, gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie, gecontroleerd met een actief vergelijkingsmiddel en uitgevoerd onder in-house blinderingsvoorwaarden, naar de werkzaamheid en veiligheid van aprepitant ter preventie van misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie (CINV: "Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting") bij pediatrische patiënten.

Gepubliceerd: 05-07-2011 Laatst bijgewerkt: 29-04-2024

Het doel van de huidige studie is om de werkzaamheid en veiligheid te onderzoeken van het 3-daagse orale dosisschema met aprepitant met gelijktijdige toediening van ondansetron, met of zonder dexamethason, bij pediatrische patiënten in de leeftijd...

|                             |                                  |
|-----------------------------|----------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Maagdarmsstelselaandoeningen NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek            |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON37972

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

MK0869-208

## Aandoening

- Maagdarmsstelselaandoeningen NEG

### Synoniemen aandoening

misselijkheid en braken ivm emetogene chemotherapie

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Merck Sharp & Dohme (MSD)

**Overige ondersteuning:** Merck Sharp & Dohme Corp.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Anti-emetica, Braken, Chemotherapie, Misselijkheid

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

"volledige respons" (geen braken en geen gebruik van noodmedicatie) gedurende 120 uur na het begin van de emetogene chemotherapie in cyclus 1 (algemene fase)

### Secundaire uitkomstmaten

- "volledige respons" gedurende de eerste 24 uur na het begin van de emetogene chemotherapie in cyclus 1 (acute fase).

- "volledige respons" gedurende 25 tot 120 uur na het begin van de emetogene chemotherapie in cyclus 1 (vertraagde fase).

- "geen braken", ongeacht het gebruik van noodmedicatie, gedurende 120 uur na het begin van de emetogene chemotherapie in cyclus 1 (algemene fase).

- veiligheid en verdraagbaarheid van de drie-daagse behandeling met aprepitant bij patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 17 jaar die behandeld worden met

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Oraal aprepitant (EMEND\* ), MK-0869 is een krachtige en selectieve substance-P (neurokinine 1 (NK1)-receptor)-antagonist die wordt toegediend in combinatie met andere anti-emetische middelen voor de preventie van misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie (CINV: "Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting"). Aprepitant is sinds maart 2003 goedgekeurd voor gebruik bij volwassenen ter preventie van acute en later optredende misselijkheid en braken in verband met eerste en herhaalde behandelingen met hoog emetogene chemotherapie (HEC), met inbegrip van hoge dosis cisplatina; en sinds oktober 2005 ter preventie van misselijkheid en braken in verband met eerste en herhaalde behandelingen met matig emetogene chemotherapie (MEC). Voor zowel HEC en MEC is de huidige goedgekeurde 3-daagse dosering bij volwassenen voor oraal toegediende aprepitant 125 mg op dag 1, gevolgd door 80 mg op dag 2 en 3, in combinatie met een 5-hydroxytryptamine (5-HT) type 3 receptor-antagonist (5-HT3-antagonist) en dexamethason. Aprepitant is nog niet goedgekeurd voor het gebruik bij kinderen.

Misselijkheid en braken blijft een groot probleem voor een groot aantal kinderen die chemotherapie ondergaan, ondanks het ruime gebruik van 5-HT3-antagonisten (d.w.z. ondansetron) met of zonder corticosteroiden als anti-emetische profylaxe. Er is dus een actuele behoefte om de rol van nieuwe anti-emetische middelen, zoals aprepitant, bij het verlichten van CINV bij kinderen die emetogene chemotherapie ondergaan, te onderzoeken.

Recentelijk werd een fase III-studie (PN097) uitgevoerd naar de veiligheid van aprepitant in triple-therapie bij adolescenten in de leeftijd van 12-17 jaar met bevestigde solide tumoren, die behandeld werden met emetogene chemotherapie. Uit de studie PN097 bleek dat het triple-therapieschema met aprepitant over het algemeen veilig was en goed werd verdragen, waarbij het algemene bijwerkingenprofiel vergelijkbaar was met wat eerder bij volwassenen werd gemeld. De farmacokinetische gegevens in dat onderzoek wijzen erop dat het goedgekeurde doseringsschema met aprepitant voor de preventie van CINV bij volwassenen, ook geschikt zou moeten zijn bij adolescente patiënten. Bovendien toonde het gebruik van het triple-therapieschema met aprepitant een getalsmatig grotere respons vergeleken met het standaardschema, wat erop wijst dat er een verschil bestaat tussen de twee armen van de studie. Het onderscheidingsvermogen van de studie was echter niet berekend op het beoordelen van de werkzaamheid.

Een tweede pediatrische studie die de farmacokinetiek, veiligheid en de werkzaamheid van triple-therapie met aprepitant onderzoekt bij pediatrische patiënten in de leeftijd van geboorte tot 17 jaar, loopt op het moment nog (PN134). De resultaten van PN097, PN134 en PN148 (een lopende farmacokinetische studie naar gebruik van aprepitant bij pediatrische patiënten voor postoperatieve misselijkheid en braken (POVN) worden samen geëvalueerd teneinde voor het triple-therapieschema met aprepitant een dosis (of doses) vast te stellen die past voor kinderen.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van de huidige studie is om de werkzaamheid en veiligheid te onderzoeken van het 3-daagse orale dosisschema met aprepitant met gelijktijdige toediening van ondansetron, met of zonder dexamethason, bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 17 jaar die voor een gedocumenteerde kwaadaardige tumor behandeld worden met emetogene chemotherapie.

## **Onderzoeksopzet**

De patiënten worden als volgt in 4 leeftijdsgroepen gestratificeerd:

- 12 tot 17 jaar
- 6 jaar tot < 12 jaar
- 2 jaar tot < 6 jaar
- 6 maanden tot < 2 jaar

Opmerking: In de patiëntengroep van geboorte tot < 2 jaar worden patiënten < 6 maanden oud NIET toegelaten voordat de farmacokinetische gegevens van een lopende farmacokinetische studie bij pediatrische patiënten (PN134) de geplande dosis voor deze patiënten bevestigen. Patiënten tussen 6 maanden en < 2 jaar oud kunnen deelnemen.

Deze studie zal een 3-daags schema van oraal toegediende aprepitant in combinatie met de 5-HT<sub>3</sub>-antagonist ondansetron beoordelen. De patiënten worden gerandomiseerd naar 1 van 2 behandelgroepen en krijgen ofwel het 3-daagse dosisschema met oraal toegediende aprepitant in combinatie met ondansetron, te beginnen op dag 1 van de chemotherapie, ofwel alleen ondansetron. Intraveneuze (IV) dexamethason kan worden toegediend als onderdeel van de anti-emetische behandeling naar oordeel van de onderzoeker.

Er wordt in deze studie met name gekeken naar een enkele cyclus met aprepitant (cyclus 1). Patiënten hebben de mogelijkheid om in daaropvolgende cycli (optionele cycli 2-6) open-label aprepitant te ontvangen, als ze ervoor kiezen om deel te nemen.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

GROEP 1 Patiënten van 12 tot 17 jaar: Dag 1: aprepitant 125 mg capsule PO + ondansetron  
Dag 2-3: aprepitant 80 mg capsule PO Patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot < 12 jaar  
Dag 1: aprepitant (poeder voor suspensie): 3,0 mg/kg (tot maximaal 125 mg) + ondansetron  
Dag 2-3: aprepitant (poeder voor suspensie): 2,0 mg/kg (tot maximaal 80 mg) GROEP 2  
(controle groep) Patiënten van 12 tot 17 jaar: Day 1: overeenstemmend placebo voor  
aprepitant 125 mg capsule PO + ondansetron Dag 2-3: overeenstemmend placebo voor  
aprepitant 80 mg capsule PO Patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot < 12 jaar Dag 1:  
overeenstemmend placebo (poeder voor suspensie): 3,0 mg/kg (tot maximaal 125 mg) +  
ondansetron Dag 2-3: overeenstemmend placebo (poeder voor suspensie): 2,0 mg/kg (tot  
maximaal 80 mg) Naar oordeel van de onderzoeker kan intraveneus dexamethason worden  
toegediend als onderdeel van het anti-emeticaregime. Indien dexamethason wordt  
toegediend als deel van het anti-emeticaregime voor patiënten die aprepitant krijgen, dient  
50 % van de voor kinderen normale dosis dexamethason te worden toegediend. Er zal geen  
dosisaanpassing plaatsvinden voor patiënten die zijn ingedeeld in de groep die het placebo  
voor aprepitant krijgen; om de blinde opzet te handhaven, zal dexamethason op  
geblindeerde wijze worden bereid door een niet-gedebindeerde apotheker/aangestelde  
persoon. Deze aanbeveling kan indien nodig worden aangepast, gebaseerd op een lopende  
farmacokinetische studie bij pediatrische patiënten die de interactie tussen dexamethason en  
aprepitant bij deze patiënten onderzoekt.

## **Inschatting van belasting en risico**

Risico's: bijwerkingen van aprepitant en ondansetron

Belasting:

- lichamelijk onderzoek bij screening/baseline.
- 3x ECG (cycle 1)
- Safety bloedonderzoek 3x in cycle 1 en 2 keer per cycle in de optionele cycle 2-6
- 1x Safety bloedonderzoek bij stoppen onderzoeksmedicatie
- 3-dagelijkse toediening van aprepitant (of placebo) met gelijktijdige toediening van ondansetron
- dagelijks invullen van dagboekje (voor 6 dagen) door de patiënten of hun ouders.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Merck Sharp & Dohme (MSD)

One Merck Drive 1

P.O. Box 100, Whitehouse Station NJ, 08889-0100

US

## Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

One Merck Drive 1

P.O. Box 100, Whitehouse Station NJ, 08889-0100

US

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Jongens en meisjes, in de leeftijd van 6 maanden tot 17 jaar;
2. De patiënt zal worden behandeld met (een) chemotherapeutische middel(en) geassocieerd met matig, hoog of zeer hoog risico op emetogeniciteit, voor een gedocumenteerde kwaadaardige tumor, of met een chemokuur die eerder niet werd verdragen vanwege braken.
3. De patiënt heeft een gedocumenteerde kwaadaardige aandoening bij ofwel de oorspronkelijke diagnose ofwel een recidief.
4. De verwachting is dat de patiënt ondansetron krijgt als onderdeel van zijn/haar anti-emetische behandeling.
5. Een patiënt van > 10 jaar heeft een Karnofsky-score van  $\geq 60$ ; een patiënt van  $\leq 10$  jaar heeft een Lansky-Play Performancescore van  $\geq 60$  (bijlage 6.2).

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

## (Exclusiecriteria)

1. De patiënt krijgt een behandeling met stamceltherapie in combinatie met (een) aan studiegerelateerde emetogene chemotherapiekuur/-kuren.;
2. De patiënt heeft een symptomatische primaire of metastatische kwaadaardige tumor in het CZS die misselijkheid en/of braken veroorzaakt. De deelname van een asymptomatische patiënt is toegestaan.;
3. De patiënt heeft de volgende abnormale laboratoriumresultaten:
  - a. Beenmergfunctie
    - Perifere absolute neutrofielentelling (ANC)  $< 1000/\text{mm}^3$
    - Bloedplaatjestelling  $< 100\ 000/\text{mm}^3$
  - b. Leverfunctie
    - ASAT  $> 5,0$  x de bovengrens van normaal (ULN) voor zijn/haar leeftijd
    - ALAT  $> 5,0$  x de bovengrens van normaal (ULN) voor zijn/haar leeftijd
    - Bilirubine  $> 1,5$  x de bovengrens van normaal (ULN) voor zijn/haar leeftijd
  - c. Nierfunctie
    - Serumcreatinine  $> 1,5$  x de bovengrens van normaal (ULN) voor zijn/haar leeftijd

## Onderzoeksopzet

### 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: | 24-11-2011            |
| Aantal proefpersonen:   | 21                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Emend                                                  |
| Generieke naam: | aprepitant                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering       |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Zofran                                                 |
| Generieke naam: | ondansetron                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 05-07-2011                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 11-10-2011                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 12-03-2012                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 02-05-2012                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 15-10-2012                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam             |



(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-11-2012

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        | EUCTR2011-000651-16-NL |
| CCMO           | NL36840.078.11         |
| Ander register | Nog niet bekend        |