

Een multicenter, gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek om de doeltreffendheid en veiligheid van aldoxorubicine te onderzoeken in vergelijking met de keuze van de onderzoeksarts bij proefpersonen met uitgezaaid, plaatselijk vergevorderd of niet-operabele wekedelensarcoom die teruggevallen zijn ofwel niet reageerden op eerdere niet-adjuvante chemotherapie

Gepubliceerd: 17-06-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het primair doel van dit onderzoek is de doeltreffendheid van toediening van aldoxorubicine te bepalen in vergelijking met de behandelingskeuze van de onderzoeker bij proefpersonen met gemetastaseerde, plaatselijk vergevorderde, of niet...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40874

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALDOXORUBICIN-P3-STS-01

Aandoening

- Wekedelenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

weke delen tumoren; zachtweefselsarcomen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PRA Group BV

Overige ondersteuning: CytRx Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aldoxorubicin, niet-operabele, refractair, wekedelensarcomas

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair doel:

Het primair doel van dit onderzoek is de doeltreffendheid van toediening van aldoxorubicine te bepalen in vergelijking met de behandelingskeuze van de onderzoeker bij proefpersonen met gemetastaseerde, plaatselijk vergevorderde, of niet-resecteerbare zachtweefselsarcomen die teruggevallen zijn ofwel refractair waren voor eerdere niet-adjuvante chemotherapie, gemeten met progressievrije overleving (progression-free survival, PFS).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelen:

De secundaire doelen van dit onderzoek zijn de doeltreffendheid van aldoxorubicine te evalueren gemeten met algemene overleving (overall survival, OS), veiligheid van aldoxorubicine in vergelijking met de keuze van de

onderzoeker bij deze populatie beoordeeld aan de hand van de frequentie en ernst van bijwerkingen (adverse events, AEs), afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek, laboratoriumtests, vitale parameters, evaluaties met echocardiogram (ECHO), resultaten van elektrocardiogrammen (ecg*s) en gewicht, alsook percentage van ziektecontrole en tumorrespons.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Aldoxorubicine (INNO-206; DOXO-EMCH) is een nieuw pro-geneesmiddel dat zich covalent bindt aan circulerend albumine. Het geneesmiddel accumuleert in tumoren; De lage pH in de tumoromgeving zorgt ervoor dat de zuurlabele verbinding (EMCH) verbroken wordt, en dat doxorubicine in de tumor wordt vrijgegeven. In verschillende muismodellen vertoonde dit verbeterde pro-geneesmiddel een betere antitumoractiviteit met verminderde toxiciteit in vergelijking met vrije doxorubicine.

Patiënten met gemetastaseerde, plaatselijk vergevorderde, of niet-resecteerbare zachtweefselsarcomen bij wie eerdere chemotherapieën gefaald hebben, hebben een slechte prognose met een PFS van ongeveer 2-4,6 maanden en een mediane OS van ongeveer 9-12 maanden. Met deze patiënten zijn er verschillende behandelingen met chemotherapie verkend als palliatieve behandeling voor proefpersonen. Het gaat dan om middelen als ifosfamide, gemcitabine, docetaxel, vinorelbine, dacarbazine, temozolomide, epirubicine, pazopanib en liposomaal doxorubicine. Maar deze behandelingen kunnen behoorlijk toxisch zijn en hadden geen significante impact op zowel de progressievrije als OS van deze personen. Pazopanib, dat recent goedgekeurd in de VS en Europa, schijnt de PFS te verlengen bij patiënten met zachtweefselsarcomen die recidieven vertoonden na eerdere chemotherapie (met uitzondering van liposarcomen), in vergelijking tot patiënten die geen behandeling kregen, maar het verhoogt de OS van de patiënten niet. In dierproeven is angetoond dat Aldoxorubicin de activiteit van doxorubicine kan verbeteren zonder een stijging van de toxiciteit.

Doel van het onderzoek

Het primair doel van dit onderzoek is de doeltreffendheid van toediening van aldoxorubicine te bepalen in vergelijking met de behandelingskeuze van de onderzoeker bij proefpersonen met gemetastaseerde, plaatselijk vergevorderde, of niet-resecteerbare zachtweefselsarcomen die teruggevallen zijn ofwel refractair waren voor eerdere niet-adjuvante chemotherapie, gemeten met

progressievrije overleving (progression-free survival, PFS).

en

De secundaire doelen van dit onderzoek zijn de doeltreffendheid van aldoxorubicine te evalueren gemeten met algemene overleving (overall survival, OS), veiligheid van aldoxorubicine in vergelijking met de keuze van de onderzoeker bij deze populatie beoordeeld aan de hand van de frequentie en ernst van bijwerkingen (adverse events, AEs), afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek, laboratoriumtests, vitale parameters, evaluaties met echocardiogram (ECHO), resultaten van elektrocardiogrammen (ecg*s) en gewicht, alsook percentage van ziektecontrole en tumorrespons.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3 openlabel onderzoek ter evaluatie van de doeltreffendheid en veiligheid van aldoxorubicine intraveneus toegediend als 350 mg/m² (equivalent aan 260 mg/m² doxorubicine) op dag 1 om de 21 dagen tot er tumorprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt, in vergelijking met de behandelingskeuze van de onderzoeker tussen 5 verschillende behandelingen. Deze behandelingen zijn: 1) dacarbazine toegediend als 1000 mg/m² via intraveneuze infusie (IVI), over 90±15 minuten op dag 1 om de 21 dagen tot er tumorprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt; 2) pazopanib, 800 mg oraal elke dag tot er tumorprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt; 3) gemcitabine, 900 mg/m² via IVI in minder dan 60 minuten op dag 1 en 8, plus docetaxel, 100 mg/m² via IVI over 1 uur op dag 8 van een cyclus van 21 dagen tot er tumorprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt; 4) doxorubicine, 75 mg/m² via IVI over 5 tot 30 minuten om de 21 dagen met een maximale cumulatieve dosis van 550 mg/m² of tot er onaanvaardbare toxiciteit optreedt; of 5) ifosfamide 2,0 g/m² toegediend over 2 tot 4 uur op dag 1-4 van een cyclus van 21 dagen + mesna volgens het standaard toedieningsregime van het centrum tot er tumorprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Het onderzoekscentrum moet de keuze van behandelingen voor de comparatorgroep die het in het centrum zal gebruiken, vooraf specificeren, en er mogen in elk centrum maximaal 3 behandelingsregimes geselecteerd worden voor de comparatorgroep. Deze regimes moeten geselecteerd worden vóór het initiatiebezoek van het onderzoekscentrum. Proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar ofwel aldoxorubicine ofwel de keuze van de onderzoeker uit maximaal 3 controlebehandelingen die het onderzoekscentrum vooraf geselecteerd heeft. Voorbehandeling met G-CSF is toegestaan volgens ASCO-richtlijnen

Onderzoeksproduct en/of interventie

site bezoeken, toediening van studie medicatie, het invullen van een patientendagboekje en tijdens de gehele onderzoeksperiode: lichamelijk onderzoek, ECG, CT-scan/MRI, vitale functies meten en bloed- en urinemonsters verstrekken

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen van Aldoxorubicine, doxorubicine, doxorubicinol, dacarbazine, pazopanib (Votrient), gemcitabine, docetaxel, ifosfamide. Risico's gerelateerd aan bloedafname, ECG, infuus, CT-scans/MRI

Contactpersonen

Publiek

PRA Group BV

Stationsweg 163
Zuidlaren 9471 GP
NL

Wetenschappelijk

PRA Group BV

Stationsweg 163
Zuidlaren 9471 GP
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Heeft schriftelijke geïnformeerde toestemming gegeven voorafgaand aan onderzoeksgelateerde activiteiten.
2. Leeftijd ≥ 15 jaar (enkel VS), en 18-80 (rest van de wereld), mannelijk of vrouwelijk.
3. Histologische bevestiging van zachtweefselsarcoom met middelmatige of hoge graad. Weefsel moet ter controle naar een centraal pathologielaboratorium gestuurd worden maar dit zal geen beletsel zijn om met het onderzoek te beginnen. Het uiteindelijke besluit van tumorgraad en -histologie wordt gebaseerd op de aanduiding volgens het centrale pathologisch onderzoek.
4. Er moet voldoende tumorspecimen naar het centrale pathologielaboratorium gestuurd worden voor evaluatie. Dit specimen moet verkregen zijn via ofwel excisiebiopsie, incisiebiopsie of naaldbiopsie. Dit materiaal moet minstens 0,8 x 0,1 cm zijn in omvang of het moet minstens 50 tumorcellen bevatten.
5. Plaatselijk vergevorderd, niet-resecteerbaar, en/of gemetastaseerd zachtweefselsarcoom van middelmatige of hoge graad met bewijs van ziekte progressie via ofwel computertomografie (CT) ofwel beeldvorming door magnetische resonantie (MRI), ofwel via klinisch oordeel tijdens of na de laatste kankerbehandeling binnen 6 maanden voor randomisatie.
6. Recidiverend of refractair (gebrek aan respons) voor ≥ 1 cyclus van systemische behandeling(en), met uitzondering van adjuvante of neo-adjuvante chemotherapie, en is niet te genezen met chirurgie of bestraling.
7. In staat om geïnformeerde toestemming te geven en de onderzoeksprocedures na te leven.
8. ECOG PS 0-2.
9. Levensverwachting > 12 weken.
10. Meetbare tumorlaesies volgens de criteria van RECIST 1.1.[50]
11. Vrouwen mogen niet zwanger worden (bv. postmenopauzaal sinds minstens 1 jaar, chirurgisch gesteriliseerd, of gebruik makend van adequate voorbehoedsmiddelen) gedurende het hele onderzoek. (Adequate voorbehoedsmiddelen zijn: orale anticonceptie, geïmplanteerde anticonceptie, spiraaltje sinds minstens 3 maanden, of barrièremethode samen met een zaaddodend middel.)
12. Mannen en hun vruchtbare vrouwelijke partner(s) moeten 2 doeltreffende anticonceptiemethoden gebruiken (zie Inclusie 11 plus condoom of vasectomie voor mannen) vanaf de laatste menstruatie van de vrouwelijke partner en gedurende de onderzoeksbehandeling, en zij moeten akkoord gaan om deze gedurende 6 maanden na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling te blijven gebruiken.
13. Vruchtbare vrouwen moeten een negatieve zwangerschapstest in serum of urine hebben bij het screeningbezoek, en zij mogen geen borstvoeding geven.
14. Bereikbaarheid van het centrum zodat de proefpersoon optimaal in staat is om zich aan alle onderzoeksgelateerde afspraken te houden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere blootstelling aan >375 mg/m² doxorubicin of liposomaal doxorubicin.
2. Palliatieve chirurgie en/of bestraling binnen 30 dagen voor de randomisatiedatum.
3. Blootstelling aan een onderzoeksgeneesmiddel binnen 30 dagen voor de randomisatiedatum.
4. Blootstelling aan systemische chemotherapie binnen 30 dagen voor de randomisatiedatum.
5. Onvoldoende tumorspecimen, gedefinieerd door de centrale patholoog.
6. Huidig bewijs/huidige diagnose van alveolair wekedelensarcoom, extraskeletaal myxoïde chondrosarcoom, rhabdomyosarcoom, osteosarcoom, gastrointestinale stromale tumor (GIST), dermatofibrosarcoom (tenzij getransformeerd tot fibrosarcoom), Ewing-sarcoom, Kaposi-sarcoom, gemengde mesodermale tumor, clear celsarcomen.
7. Bewijs van uitzaaiing naar het centrale zenuwstelsel (CZS) bij proefpersonen die nog geen definitieve therapie gekregen hebben voor hun laesies.
8. Voorgeschiedenis van andere kwaadaardigheden behalve genezen basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom van de huid, in situ-melanoom, oppervlakkige blaaskanker of in situ-carcinoom van de cervix, tenzij vastgelegd vrij van kanker sinds ≥ 5 jaar.
9. Laboratoriumwaarden: Screening serumkreatinine $>1,5$ x bovenlimiet van normale waarde (upper limit of normal, ULN), alanine aminotransferase (ALT) $>3 \times$ ULN of $>5 \times$ ULN als er levermetastasen zijn, totaal bilirubine $>2 \times$ ULN, absoluut aantal neutrofielen (absolute neutrophil count, ANC) $<1.500/\text{mm}^3$, concentratie bloedplaatjes $<100.000/\text{mm}^3$, hemoglobine <9 g/dl.
10. Klinisch bewezen congestief hartfalen (congestive heart failure, CHF) $>$ klasse II van de richtlijnen van de New York Heart Association (NYHA) (Bijlage D).
11. Huidige, ernstige, klinisch significante hartaritmie, gedefinieerd als het bestaan van een absolute aritmie of ventriculaire aritmieën geclassificeerd als Lown III, IV, of V (Bijlage F).
12. Uitgangswaarde QTc >470 msec en/of voorgeschiedenis van QT-verlenging bij het nemen van andere geneesmiddelen.
13. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die in verband gebracht worden met een hoge incidentie van QT-verlenging is niet toegestaan (Bijlage G).
14. Voorgeschiedenis of tekenen van actieve coronaire slagaderziekte met of zonder angina pectoris in de afgelopen 6 maanden.
15. Ernstige myocardiële disfunctie gedefinieerd via ECHO als absolute linkerventrieklejectiefraction (LVEF) lager dan de onderlimiet van de verwachte normale waarde volgens de instelling.
16. Bekende voorgeschiedenis van hiv-infectie.
17. Actieve, klinisch significante ernstige infectie waarvoor behandeling met antibiotica, antivirale of antifungale geneesmiddelen nodig is. Bij onzekerheid moet de Medische Monitor geraadpleegd worden.
18. Grote operatie binnen 30 dagen voor de randomisatiedatum.
19. Huidig of eerder middelenmisbruik of een aandoening die de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek of de evaluatie van de onderzoeksresultaten in gevaar kan brengen.

20. Alle aandoeningen die onstabiel zijn en die de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek in gevaar kunnen brengen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Aldoxorubicin
Generieke naam:	-
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dacarbazine
Generieke naam:	-
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Doxetaxel
Generieke naam:	-
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Gemcitabine
Generieke naam:	-
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Votrient
Generieke naam:	-
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2015
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	EUCTR2013-004103-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02049905
CCMO	NL48870.058.14