

Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd klinisch fase III-onderzoek ter bestudering van de werkzaamheid en veiligheid van MK-0517/fosaprepitant en ondansetron versus ondansetron voor de preventie van door chemotherapie geïnduceerd(e) misselijkheid en braken (*Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting* - CINV) bij pediatrische proefpersonen die emetogene chemotherapie krijgen

Gepubliceerd: 25-08-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van een enkelvoudige dosis fosaprepitant wanneer gelijktijdig toegediend met ondansetron, met of zonder dexamethason, bij proefpersonen in de leeftijd vanaf de geboorte tot...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmsaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42702

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK0517-044

Aandoening

- Maagdarmsstelselaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

misselijkheid en braken a.g.v. 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

De enkelvoudige IV dosis fosaprepitant in combinatie met ondansetron met of zonder dexamethason (hierna het fosaprepitantregime genoemd) verschaft superieure beheersing van CINV vergeleken met alléén ondansetron met of zonder dexamethason (hierna het controleregime genoemd); de maatstaf hiervoor is het gedeelte van de proefpersonen met een complete respons (geen braken, geen braakneigingen en geen gebruik van rescue-medicatie) in de vertraagde fase (>24 tot 120 uur) na de aanvang van de emetogene chemotherapie in cyclus 1.

Secundaire uitkomstmaten

- Het fosaprepitantregime is superieur aan het controleregime zoals gemeten aan de hand van het gedeelte van de proefpersonen met een complete respons in de acute fase (0 tot 24 uur) na de aanvang van de emetogene chemotherapie in cyclus 1.

- Het fosaprepitantregime is superieur aan het controleregime zoals gemeten aan de hand van het gedeelte van de proefpersonen met een complete respons in de totale fase (0 tot 120 uur) na de aanvang van de emetogene chemotherapie in cyclus 1.

- Het fosaprepitantregime is superieur aan het controleregime zoals gemeten aan de hand van het gedeelte van de proefpersonen waarbij geen braken optreedt, ongeacht het gebruik van rescue-medicatie, in de totale fase (0 tot 120 uur) na de aanvang van de emetogene chemotherapie in cyclus 1.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor kinderen die chemotherapie ondergaan, bevelen de huidige richtlijnen van de Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), de European Society for Medical Oncology (ESMO) en de American Society of Clinical Oncology (ASCO) aan om 5-HT₃-antagonisten, zoals ondansetron, en corticosteroïden te gebruiken voor het verlichten van misselijkheid en braken geassocieerd met emetogene chemotherapie. Ondanks het wijdverspreide gebruik van deze middelen blijven misselijkheid en braken echter optreden, en blijven ze een belangrijke bron van leed voor kinderen die emetogene chemotherapie ondergaan. Er is dus een voortdurende behoefte aan het evalueren van de rol van nieuwe anti-emetische middelen zoals fosaprepitant voor pediatrische CINV. De brochures van de onderzoeker (IB*s) voor aprepitant en fosaprepitant bevatten informatie over de fysische, chemische, farmaceutische en formuleringseigenschappen, en over preklinische onderzoeken en eerste onderzoeken bij mensen, alsook klinische onderzoeken die met deze verbindingen zijn uitgevoerd.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van een enkelvoudige dosis fosaprepitant wanneer gelijktijdig toegediend met ondansetron, met of zonder dexamethason, bij proefpersonen in de leeftijd vanaf de geboorte tot en met 17 jaar die emetogene chemotherapie krijgen voor een gedocumenteerde maligniteit.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek in meerdere centra en met parallelle groepen voor het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van fosaprepitant voor de preventie van door chemotherapie geïnduceerd(e) misselijkheid en braken (CINV). De proefpersonen moeten aan de hand van een planning een of meer chemotherapeutische middelen krijgen die geassocieerd worden met een matig of hoog risico op emetogeniciteit, dan wel een of meer chemotherapeutische middelen die in het verleden niet werden verdragen vanwege braken. Dit onderzoek zal worden uitgevoerd in overeenstemming met goede klinische praktijken.

Voor dit onderzoek wordt ernaar gestreefd om ongeveer evenveel proefpersonen in de volgende vier leeftijdsgroepen in te schrijven, maar de definitieve inschrijving in leeftijdsgroepen kan verschillen:

- Geboorte - <2 jaar,
- 2 - 5 jaar,
- 6 - 11 jaar,
- 12 - 17 jaar.

Opmerking: Proefpersonen <12 jaar mogen NIET deelnemen aan het huidige onderzoek totdat de geplande dosisaanpassingen voor proefpersonen <12 jaar kunnen worden bevestigd op grond van de beoordeling van farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) gegevens en veiligheidsgegevens uit een lopend PK/PD- en veiligheidsonderzoek (MK-0517 protocol 029). De inschrijving van proefpersonen <12 jaar zal beginnen nadat de onderzoekscentra schriftelijk door de SPONSOR zijn geïnformeerd over de definitieve doseringsinstructies. De leeftijdscategorieën kunnen worden aangepast als de PK/PD-gegevens uit het lopende protocol 029 geen ondersteuning vormen voor het openen van de inschrijving voor een of meer leeftijdsgroepen.

Randomisatie zal worden gestratificeerd naar leeftijd, gepland gebruik van een emetogeen chemotherapeutisch middel van hoog risico in cyclus 1 en gepland gebruik van dexamethason als anti-emeticum in cyclus 1.

De belangrijkste doelstellingen van dit onderzoek zullen worden beoordeeld tijdens een enkele chemotherapiecycle (cyclus 1), wanneer de onderzoeksmedicatie op een dubbelblinde wijze zal worden toegediend. Na voltooiing van cyclus 1 kunnen geschikte proefpersonen worden uitgenodigd om gedurende nog eens maximaal 5 cycli van chemotherapie deel te nemen aan een open-label behandelingsperiode met fosaprepitant. Deelname aan open-label cycli 2-6 is optioneel. Alle proefpersonen krijgen maximaal 6 maanden de tijd vanaf het eind van cyclus 1 om cyclus 2-6 te voltooien. In cyclus 1 kunnen proefpersonen maximaal 28 dagen vóór de randomisatie worden gescreend. Geschikte proefpersonen zullen vervolgens toetreden tot de dubbelblinde behandelingsperiode en moeten gedurende 120 uur na het begin van

de toediening van de emetogene chemotherapie een patiëntendagboek invullen. De proefpersonen zullen gedurende 14 dagen na de behandeling met fosaprepitant of de placebo voor fosaprepitant worden gevolgd. De proefpersonen zullen 4 bezoeken aan de kliniek afleggen en er zal op dag 2-5 van cyclus 1 telefonisch of direct contact plaatsvinden. Voor kuur 1 is het screeningsbezoek extra, en het bezoek op dag 6-9. Het follow up bezoek op dag 15 tot 20 is alleen extra als er geen chemokuur wordt gegeven.

De proefpersonen zullen vóór toetreding tot de optionele cycli 2-6 opnieuw worden beoordeeld om te bepalen of zij voldoen aan de criteria voor toetreding. De proefpersonen zullen na hun behandeling met fosaprepitant in de laatste onderzoekscyclus gedurende 14 dagen worden gevolgd. Tijdens elke optionele cyclus komen de proefpersonen 2 keer naar de kliniek. Voor kuur 2-6 is het follow up bezoek op dag 15-20 extra als er geen chemokuur wordt gegeven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cyclus 1 GROEP 1 Dag 1: fosaprepitant +ondansetron GROEP 2 Dag 1: placebo voor fosaprepitant + ondansetron Cyclus 2 (optioneel) Dag 1: fosaprepitant +ondansetron IV dexamethason kan worden toegediend als onderdeel van het anti-emetische regime, naar oordeel van de onderzoeker. Indien dexamethason wordt toegediend als onderdeel van het anti-emetische regimevoor patiënten die fosaprepitant krijgen, dient 50% van de voor de kinderen normale dosis dexamethason te worden toegediend, indien dit wordt toegediend binnen 48 uur na het toedienen van fosaprepitant. Er zal geen dosisaanpassing plaatsvinden voor patiënten die zijn ingedeeld in de groep die het placebo voor fosaprepitant krijgen.

Inschatting van belasting en risico

Risico's: bijwerkingen van fosaprepitant

Belasting:

- Cyclus 1:
- lichamelijk onderzoek bij screening
- controleren van vitale functies
- dagelijks invullen van dagboekje (voor 6 dagen) door de patiënten en/of hun ouders
- 3x ECG (screening, Dag 1 en tijdens het follow up bezoek)
- 3x bloedonderzoek per centrale lijn voor safety bloedonderzoek: ongeveer 1,1 mL tijdens de screenings visite, ongeveer 0,6 mL tijdens visite 2 en ongeveer 1,1 mL tijdens het follow up bezoek.
- afname van urine indien van toepassing voor een zwangerschapstest
- toediening onderzoeksgeneesmiddel met standaardmedicijn of placebo met standaardmedicijn met of zonder dexamethason.

Cyclus 2-6:

- lichamelijk onderzoek bij screening

- controleren van vitale functies
- 2x bloedonderzoek voor farmacokinetiek op dag 1 (in totaal ongeveer 2 mL). Indien de patient in het ziekenhuis verblijft of terugkomt wordt er nog maximaal 2x bloed afgenomen op dag 2 en dag 3.
- toediening onderzoeksgeneesmiddel met standaardmedicijn met standaardmedicijn met of zonder dexamethason.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

One Merck Drive 1
Whitehouse Station, NJ 08889-0100
US

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

One Merck Drive 1
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)

Inclusiecriteria voor cyclus 1

1. de ouder/wettelijk voogd (wettelijk bevoegde vertegenwoordiger) stemt in met de deelname van de proefpersoon, zoals aangegeven door middel van de handtekening van de ouder/wettelijk voogd op het informatie- en toestemmingsformulier. Proefpersoon van 12-17 jaar, of zoals vereist door lokale regelgeving, stemt in met het onderzoek en heeft het vermogen om de aard en bedoeling van het onderzoek te begrijpen, inclusief het vermogen om zich te houden aan de onderzoeksprocedures en het onderzoeksdagboek in te vullen, en is bereid om zich te houden aan geplande onderzoeksbezoeken. ;2. de proefpersoon is 0 (ten minste 37 weken zwangerschap) - 17 jaar ten tijde van de randomisatie.;3. de proefpersoon heeft een Lansky Play Performance-score ≥ 60 (proefpersonen ≤ 16 jaar) of een Karnofsky-score ≥ 60 (proefpersonen > 16 jaar).;4. de proefpersoon heeft een voorspelde levensverwachting van ≥ 3 maanden.;5. de proefpersoon krijgt een of meer chemotherapeutische middelen die geassocieerd zijn met een matig of hoog risico op emetogeniciteit voor een gedocumenteerde maligniteit, of een chemotherapeutisch regime dat eerder niet werd verdragen vanwege braken. ;Alleen cyclus 1: Als het chemotherapeutische regime van een proefpersoon meervoudige chemotherapieën omvat met een verschillend emetogeen vermogen, dan moet het meest emetogene middel onderdeel zijn van het regime van dag 1.;6. de proefpersoon heeft een reeds bestaande, functionele centraal-veneuze katheter beschikbaar voor de toediening van onderzoeksgeneesmiddel.;7. de proefpersoon voldoet aan een van de volgende categorieën: a) De proefpersoon is een man. ;b) De proefpersoon is een vrouw die niet tot voortplanting in staat is. Hieronder wordt een vrouw verstaan die: (1) nog niet heeft gemenstrueerd; (2) ten minste 6 weken vóór de screening een hysterectomie en/of bilaterale ovariëctomie, bilaterale salpingectomie of bilaterale tubaligatie/-occlusie heeft ondergaan; OF (3) een aangeboren of verworven aandoening heeft waardoor ze geen kinderen kan krijgen.;c) De proefpersoon is een vrouw die tot voortplanting in staat is en toezegt zwangerschap te zullen voorkomen# in de 28 dagen vóór het krijgen van het onderzoeksgeneesmiddel, tijdens het krijgen van het onderzoeksgeneesmiddel en gedurende ten minste 30 dagen (of lokale zorgstandaard indien langer) na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel (waaronder de optionele cycli), door zich te houden aan één van het volgende: (1) zich onthouden* van heteroseksuele activiteit OF (2) aanvaardbare anticonceptie gebruiken (of door haar partner te laten gebruiken) tijdens heteroseksuele activiteit. Inclusiecriteria voor optionele cycli 2-6

Om in aanmerking te komen voor deelname aan een optionele cyclus moet de proefpersoon voldoen aan de bovengenoemde inclusiecriteria 5, 6 en 7, naast de twee onderstaande criteria.;8. de proefpersoon moet de voorgaande onderzoekscyclus en gerelateerde onderzoeksprocedures volgens de eisen hebben voltooid en mag geen onopgeloste geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen hebben, en de voortgezette deelname aan een optionele cyclus mag geen ongerechtvaardigd risico voor de proefpersoon vormen, zoals bepaald door de onderzoeker. ;9. de proefpersoon moet instemming van de ouder/wettelijk voogd (wettelijk bevoegde vertegenwoordiger) hebben of zelf toestemming geven (als de proefpersoon 18 jaar is) voor de deelname van de proefpersoon, door middel van de handtekening van de ouder/wettelijk voogd of proefpersoon (als de proefpersoon 18 jaar is) op het informatie- en toestemmingsformulier voor de optionele cycli. Proefpersoon van 12-17

jaar, of zoals vereist door lokale regelgeving, stemt in met het onderzoek en heeft het vermogen om de aard en bedoeling van het onderzoek te begrijpen, inclusief het vermogen om zich te houden aan de onderzoeksprocedures, en is bereid om zich te houden aan geplande onderzoeksbezoeken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria voor alleen cyclus 1

1. in de 24 uur voorafgaand aan de aanvang van de chemotherapie op behandelingsdag 1 heeft gebruikt.
 2. een symptomatische primaire of metastatische maligniteit van het centraal zenuwstelsel (CZS) heeft die gepaard gaat met misselijkheid en/of braken. Een proefpersoon die asymptomatisch is, mag deelnemen.
 3. de volgende abnormale laboratoriumwaarden heeft:
 - perifeer absoluut aantal neutrofielen (ANC) $<1000/\text{mm}^3$
 - aantal bloedplaatjes $<75.000/\text{mm}^3$
 - aspartaataminotransferase (ASAT) $>5,0 \times$ bovengrens van normaal (ULN) voor de leeftijd
 - alanineaminotransferase (ALAT) $>5,0 \times$ ULN voor de leeftijd
 - bilirubine $>1,5 \times$ ULN voor de leeftijd
 - creatinine $>1,5 \times$ ULN voor de leeftijd
 4. stamcel-rescue-therapie zal krijgen in combinatie met de onderzoeksgelateerde kuur van emetogene chemotherapie of tijdens de 14 dagen na toediening van fosaprepitant/placebo voor fosaprepitant.
 5. totale lichaamsbestraling of bestralingstherapie bij het abdomen (omvat het niveau van het middenrif en daaronder) of bekken heeft gekregen of zal krijgen in de week voorafgaand aan behandelingsdag 1 en/of tijdens de rapporteerperiode voor het dagboek (120 uur na de aanvang van de chemotherapie).
 6. in de 48 uur vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel een behandeling met benzodiazepine (kan misselijkheid en braken verlichten) of met opioïden of opioïdachtige middelen (bv. tramadol hydrochloride) (kan misselijkheid en braken versterken) is gestart, of hiermee naar verwachting binnen 120 uur na de aanvang van de chemotherapie behandeld zal worden, met uitzondering van enkelvoudige dagelijkse doses midazolam, temazepam of triazolam.
 - Voortzetting van chronische therapie met benzodiazepine, opioïden of opioïdachtige middelen is toegestaan, mits dit ten minste 48 uur vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel werd begonnen.
 7. is begonnen met systemische corticosteroïdtherapie binnen 72 uur vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, of naar verwachting een corticosteroïd als onderdeel van het chemotherapeutische regime zal krijgen.
- Uitzonderingen:
- een proefpersoon die chronische (>72 uur), dagelijkse steroïdtherapie krijgt, kan worden ingeschreven, mits de steroïddosis niet $>0,14 \text{ mg/kg}$ (tot 10 mg) prednison dagelijks of equivalent is.
 - voor ondersteunende zorg mag de proefpersoon binnen 3 dagen voorafgaand aan (maar

niet op de dag van) de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel een enkelvoudige dosis corticosteroïd krijgen, mits deze lager dan het equivalent van 20 mg prednison is.

8. momenteel de volgende geneesmiddelen met anti-emetische eigenschappen gebruikt, of binnen 48 uur vóór behandelingsdag 1 heeft gebruikt: 5-HT3-antagonisten (bv. ondansetron), benzamiden (bv. metoclopramide), butyrofenonen (bv. haloperidol), cyclizine, domperidon, kruidentherapieën met mogelijke anti-emetische eigenschappen, olanzapine, fenothiazinen (bv. prochlorperazine), scopolamine. ;Exclusiecriteria voor cyclus 1 en optionele cycli 2-6

9. zelf personeelslid van het onderzoekscentrum of van de sponsor is en direct betrokken is bij dit onderzoek, of een naast familielid (bv. echtgenoot/echtgenote, ouder/wettelijk voogd, broer/zus of kind) heeft dat dat is.

10. momenteel een gebruiker van verslavende middelen (inclusief marihuana) is of er op dit moment aanwijzingen voor drugs- of alcoholmisbruik of -verslaving zijn, zoals vastgesteld door de onderzoeker.

11. geestelijk ongeschikt is of een aanzienlijke emotionele of psychiatrische stoornis heeft die, naar de mening van de onderzoeker, deelname aan het onderzoek verhindert.

12. zwanger is of borstvoeding geeft.

13. allergisch is voor fosaprepitant, aprepitant, ondansetron of een andere 5-HT3-antagonist.

14. een bekende voorgeschiedenis van QT-verlenging heeft of medicatie gebruikt waarvan bekend is dat deze leidt tot QT-verlenging. Een lijst met vele geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze QT-verlenging veroorzaken, wordt verstrekt in een afzonderlijk document in de Investigator Trial File Binder [onderzoeksdossiermap van de onderzoeker] (of equivalent). Dit is mogelijk geen allesomvattende lijst.

15. een actieve infectie (bv. pneumonie), congestief hartfalen, bradyaritmie, een ongecontroleerde ziekte (bv. diabetische ketoacidose, gastro-intestinale obstructie), met uitzondering van maligniteit, heeft, of een ziekte heeft die naar de mening van de onderzoeker de resultaten van het onderzoek zou kunnen vertroebelen of een ongerechtvaardigd risico zou kunnen vormen bij het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel of gelijktijdige therapie aan de proefpersoon.

16. ooit heeft deelgenomen aan een eerder onderzoek naar aprepitant of fosaprepitant, of binnen de afgelopen 4 weken een niet-goedgekeurd (experimenteel) geneesmiddel heeft gebruikt. Opmerking: Proefpersonen in experimentele onderzoeken met in de handel gebrachte chemotherapeutische middelen (hetzij expliciet voor kinderen, hetzij alleen in de handel gebracht voor volwassenen en doorgaans toegediend bij kinderen met de gepaste dosisaanpassingen) mogen worden ingeschreven als ze voldoen aan alle andere criteria voor deelname. Eerdere of huidige deelname aan een observationeel onderzoek is acceptabel.

17. binnen de in vermelde tijdsaders medicatie heeft gekregen of een in vermelde medicatie moet krijgen gedurende de tijdsperiode die is omschreven met betrekking tot de aanvang van de chemotherapie.

Opmerking: De in vermelde lijst met CYP3A4-medicijnen is niet volledig. De sponsor dient te worden geraadpleegd in individuele gevallen waarin de proefpersoon een matig(e) tot sterk(e) CYP3A4-induceerder/-substraat/-remmer gebruikt (exclusief chemotherapeutische middelen) die niet vermeld zijn in.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-03-2016
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fosaprepitant
Generieke naam:	IVEMEND
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:	25-08-2015
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2016
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	EUCTR2014-001783-34-NL
CCMO	NL53748.078.15
Ander register	Nog niet bekend