

Een multicenter, niet gerandomiseerde, open-label fase II studie met TKI258 in patiënten met gevorderd urotheelcelcarcinoom met FGFR3-mutatie of FGFR3- wild type

Gepubliceerd: 19-03-2010 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Primair doelen* Vaststellen van de Overall Response Rate (ORR) in patiënten met FGFR3-MUT gevorderd urotheel carcinoom, die behandeld zijn met TKI258 Vaststellen van de Overall Response Rate (ORR) in patiënte met FGFR3-Wild Type gevorderd urotheel...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36264

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TKI258 in gevorderd urotheel carcinoom

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gevorderd blaaskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: FGFR3 mutatie, TKI258, urotheel carcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Algehele response (Complete responses (CR) of partial responses (PR). CR and PR zoals gedefinieerd volgens RECIST criteria (lokale beoordeling).

Secundaire uitkomstmaten

Algehele response (Complete responses (CR) of partial responses (PR). CR and PR zoals gedefinieerd volgens RECIST criteria (centrale beoordeling).

* Progressievrije overleving is de tijd gerekend vanaf de datum van randomisatie tot het bereiken van gedocumenteerde progressie of overlijden (ongeacht de oorzaak). Als een patiënt geen van beide punten bereikt dan wordt progressie vrije overleving berekend van datum van randomisatie tot de laatste (adequate) tumor evaluatie.

* Algehele overleving is de tijd gerekend vanaf de datum van randomisatie tot het bereiken van overlijden (ongeacht de oorzaak). Als niet bekend is of de patiënt is overleden dan zal de algehele overlevingstijd worden berekend tot de datum van het laatste contact met de patiënt.

* Algehele response Complete responses (CR) of partial responses (PR), Stabiele Ziekte (SD). zoals gedefinieerd volgens RECIST

* Veiligheid wordt als volgt gemeten: Adverse Events (aard en type, frequentie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Blaaskanker is op acht na de meest voorkomende kanker in de wereld. In Nederland zijn er ruim 5000 nieuwe patiënten per jaar. Ongeveer 80% van de urotheel carcinomen presenteren zich met een niet-spierinvasieve tumor. Ongeveer 70% is curabel. 20-30% van deze patiënten wordt progressief met spierinvasieve groei van de tumor.

Van de patiënten die bij diagnose een spierinvasieve tumorgroei hebben zal ongeveer 50% bij recidief gemetastaseerd zijn. De prognose van spierinvasieve blaastumoren (bij diagnose) is slecht. Chemotherapie heeft een belangrijke rol bij de behandeling van lokaal gevorderd en gemetastaseerde urotheel carcinoom. In Amerika en Europa is de standaard 1ste lijns-behandeling grotendeels uniform. De standaard 1ste lijns behandeling bestaat uit een combinatie van gemcitabine/cisplatinum.

Monotherapie met cisplatinum in de 1ste lijn geeft een progressievrije overleving van 4.3 maanden,

Een 1ste lijns-behandeling met gemcitabine/cisplatinum geeft een progressievrije overleving van 7.7 maanden en een overall survival 14 maanden.

Er is geen standaard 2de-lijns therapie. Taxanen worden veel gebruikt als 2de lijns-behandeling bij patiënten die refractair zijn na behandeling met gemcitabine/cisplatinum. Paclitaxel als monotherapie of in combinatie met cisplatinum/methotrexate, ifosfamide of gemcitabine, kan de overall survival verlengen met 6.6 to 9 maanden. Toxiciteit blijft echter de beperkende factor bij een behandeling met deze middelen. Er is daarom een voortdurende medische noodzaak voor het vinden van een effectieve 2de lijns-behandeling voor gevorderd urotheel carcinoom.

Doel van het onderzoek

Primair doelen

- * Vaststellen van de Overall Response Rate (ORR) in patiënten met FGFR3-MUT gevorderd urotheel carcinoom, die behandeld zijn met TKI258

Vaststellen van de Overall Response Rate (ORR) in patiënte met FGFR3-Wild Type gevorderd urotheel carcinoom, die behandeld zijn met TKI258

Secondaire doelen

- * Bepalen van Overall Response Rate (ORR) in beide groepen met behulp van centrale beoordeling

- * Bepalen van de progressievrije overleving (PFS) en totale overlevingsduur (OS) in beide groepen

- * Onderzoeken van Disease Control Rate (DCR - CR, PR, en Stabiele Ziekte (SD)
- * 16 weken na start TKI258 behandeling in beide groepen.
- * Veiligheid en verdraagbaarheid van TKI258 vaststellen

Onderzoeksopzet

Open-label, multi-center, fase II study met TKI258 oraal toegediend. Schema: 5 dagen inname / 2 dagen geen inname. De studie is ingedeeld in 4 periodes: screening, behandeling, follow-up voor behandeling, follow-up voor survival.

Patiënten worden in 2 groepen gestratificeerd:

- * Groep 1: FGFR3 gemuteerd gevorderd urotheel carcinoom
- * Groep 2: FGFR3 Wild type gevorderd urotheel carcinoom

In beide groep zal het Simon two-stage design worden toegepast.

Patiënten zullen doorgaan met de behandeling totdat de ziekte progressief wordt of totdat er onacceptabele bijwerkingen ontstaan. Patiënten kunnen stoppen met de studie wanneer zij hun toestemming terugtrekken of als de behandelend arts oordeelt dat de behandeling niet langer in het belang van de patiënt is.

Alle patiënten moeten iedere 2 maanden gevolgd worden op de start van een nieuwe behandeling en overleving, ongeacht of ze gestopt zijn in verband met progressie of niet. Details van de eerstvolgende antikanker behandeling moeten worden verzameld van iedere patiënt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

TKI258, oraal, 500mg/dag, Schema: 5 dagen inname > 2 dagen geen inname

Inschatting van belasting en risico

Risico's en bijwerkingen van TKI258.

Ongemakken en risico's ten gevolge van bloedafnamen.

Ongemakken ten gevolge van oogonderzoeken nl. prikkelend gevoel in de ogen.

Risico's van een tumorbiopsie is afhankelijk vna de plaats van het biopt.

Extra stralenbelasting in verband met CT-scans, botscan en MUGA-scans. De extra stralenbelasting is 3.5 mSv (MUGA scan) en 8 mSv (CTscan). De extra stralenbelasting bij een botscan verschilt per patient.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

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. Histologisch bevestigde urotheel carcinoom van de blaas, urethra, ureter, of nierbekken
 - * Lokaal gevorderd of gemetastaseerde ziekte
2. Beschikbaarheid van tumormateriaal voor FGFR3 mutatie analyse
3. Gedocumenteerde progressie bij baseline
4. Tenminste 1 meetbare laesie conform RECIST criteria
5. Tenminste 1 maar niet meer dan 3 systemische cytotoxische therapieën met: cisplatin, carboplatin, gemcitabine of taxanen
6. WHO Performance Status * 2
7. Baseline laboratorium waarden:
 - * (absolute) neutrofielen * $1.5 \times 10^9/L$
 - * Thrombocyten * $100 \times 10^9/L$

- * Hemoglobine * 9.0 g/dL [5,58 mmol/L]
- * AST/SGOT en ALT/SGPT * 3.0 x bovengrens van normaal [ULN] (of AST/SGOT en ALT/SGPT * 5 x ULN bij lever metastasen)
- * Bilirubine * 1.5 x ULN
- * Serum kreatinine * 1.5 x ULN

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten bekend met hersenmetastasen of met tekenen van of symptomen die het gevolg zijn van hersenmetastasen.
2. Bekend met een andere maligniteit < drie jaar voor inclusie in de studie, met uitzondering van goed behandelde huidkanker zoals basaal cel carcinoom en plaveiselcel carcinoom van de huid (met uitzondering van melanomen) en verwijderde carcinoom in situ van de cervix of adenocarcinoma van de prostaat.
3. Antikanker therapie en bestraling(palliatief) * 14 dagen voor start studiemedicatie
4. Nitrosourea of mitomycine-C * 6 weken voor start studiemedicatie.
5. Behandeling met antikanker monoklonale antilichamen * 6 start studiemedicatie.
6. Uitgebreide radiotherapie * 4 weken voor start studiemedicatie
7. Grote operaties * 2 weken voor start studiemedicatie.
8. Andere ernstige en/of niet goed behandelde aandoeningen:
 - a) Verminderde hartfunctie of klinisch significante hartaandoeningen inclusief:
 - * Voorgeschiedenis of aanwezigheid van ernstige ventriculaire aritmiën of atrium fibrilleren.
 - * Klinisch significante bradycardie
 - * LVEF < 45 %
 - * Myocardinfarct, ernstige/ niet-stabiele angina pectoris, coronaire bypass, hartfalen, cerebrovasculair accident (CVA), Trans Ischemisch Accident (TIA), longembolie < 6 maanden voor start studiemedicatie.
 - * Oncontroleerbare hypertensie (Systolische waarde * 160 mm Hg en/of Diastolische waarde * 100 mm Hg met of zonder anti-hypertensiva. Het is toegestaan anti-hypertensiva te geven of aan te passen voor de start van de studie.
 - b) Bekend met pericarditis; klinisch significant pleuravocht (afgelopen 12 maanden) of aanwezigheid van ascites die meer dan 2x per maand interventie behoeft
 - c) Verminderde functie van het maagdstelsel dat de opname van TKI258 kan veranderen.
 - d) Bekend met HIV.
 - e) Bekend met alcoholisme, drugs misbruik, of een psychische of psychiatrische aandoening
 - f) Therapeutische dosis warfarine
 - g) Niet goed behandelde diarree * CTC graad 2
 - h) Zwangere of zogende vrouwen.
 - i) Mannen of vrouwen die geen adequate anticonceptie willen gebruiken (indien van toepassing)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	15-06-2010
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nog niet bekend
Generieke naam:	dovitinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	18-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2011
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2008-005870-11-NL

NCT00790426

NL31823.078.10