

Gerandomiseerde Fase II studie die de combinatie van Vinflunine met Gemcitabine en Vinflunine met Carboplatin evalueert bij patiënten met een gevorderd transitioneel celcarcinoom van het urotheel niet in aanmerking komend voor een behandeling op basis van cisplatin

Gepubliceerd: 28-03-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Primaire doelstelling:- Om de *ratio ziekte controle* (disease control rate) te bepalen, zoals gedefinieerd door RECIST criteria [complete respons (CR) + partiële respons (PR) + stabiele ziekte (SD) ratio] voor beide Vinflunine-gemcitabine en...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36397

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

JASINT 1

Aandoening

- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)

Synoniemen aandoening

blaaskanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pierre Fabre

Overige ondersteuning: Sponsor (Pierre Fabre)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cisplatin, tccu, unfit, vinflunine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Doeltreffendheidsparameters:

- Zal worden bepaald met behulp van RECIST criteria (versie 1.1), en wel als volgt: beoordeling van laesies (meetbare en niet-meetbare) bij aanvang en om de 2 cycli.
- Progressie en tumor respons zullen geëvalueerd worden voor alle gerandomiseerde patiënten door de onderzoekers.
- Duur van de ziekte controle en de respons zullen geëvalueerd worden voor alle patiënten met ziekte controle en patiënten met respons, respectievelijk.
- Bovendien zullen de klinische parameters zoals intensiteit van de pijn worden uitgevoerd om de 2 cycli.

Veiligheidsparameters: lichamelijk onderzoek en vitale functies, prestatie status, complete bloedbeeld, serum biochemie, klinische veiligheid, nadelige bijwerkingen met behulp van de NCI Common Toxicity Criteria (versie 2.0).

Secundaire uitkomstmaten

Het beoordelen van het veiligheidsprofiel van de behandeling.

Het evalueren van andere werkzaamheidsparameters: Objective Response Rate

(Complete Respons + Partiële Respons percentages), duur van respons en duur van

ziektecontrole, Time to treatment failure (TTF of tijd tot behandelingsfalen),

Progression free survival (PFS of Progressie vrije overleving) en Overall

survival (OS of Algemene overleving).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is geen standaard aanbevolen behandeling optie bij patiënten die geen een op cisplatine gebaseerde regime als eerstelijns chemotherapie voor een gevorderde of gemetastaseerde transitionele celcarcinoom van het urotheel (TCCU) kunnen ontvangen, in het bijzonder die met een creatinineklaring <60 ml / min. Een carboplatine gebaseerde regime of een enkele agent therapie (dwz gemcitabine) wordt vaak gebruikt in de praktijk.

Vinflunine, als monotherapie, levert zowel op het vlak van overleving een voordeel ten opzichte van de beste ondersteunende zorg als op het vlak van klinische voordelen bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde TCCU na voorafgaande mislukking van een platina-gebaseerde regime. Het is het enige geneesmiddel goedgekeurd in Europa in deze setting, waar er voorafgaand geen gevestigde standaardbehandeling was [Bellmunt J et al. J Clin Oncol 2009].

Vinflunine vertoont geen renale toxiciteit. Patiënten met een creatinineklaring zo laag als 40 ml/min konden het geneesmiddel ontvangen in eerdere klinische studies, en het geneesmiddel werd beoordeeld in een paar patiënten met een nog lagere waarde (20-40 ml/min).

Gebaseerd op deze bevindingen, bij patiënten met gevorderde of uitgezaaide TCCU die niet in aanmerking komen voor cisplatine, kunnen we een aantal voordelen verwachten van een regime waar we Vinflunine combineren met andere geneesmiddelen die eerder aangetoonde klinische activiteit vertonen als monotherapie en/of als deel van de niet-cisplatine bevattende combinaties zoals gemcitabine of carboplatine.

Fase I studies hebben de dosis van vinflunine bepaald die gecombineerd kunnen worden met gemcitabine of met carboplatine bij patiënten met NSCLC.

Rekening houdend met de zwakke globale gezondheidsstatus van patiënten met gemetastaseerde TCCU, in het bijzonder die patiënten die niet in aanmerking komen voor cisplatine, is het belangrijk om de klinische baten/risico verhouding te bepalen van de twee meest veelbelovende combinatie regimes met inbegrip van de nieuwe therapeutische agent, vinflunine, aangezien er tot op heden geen klinische gegevens over het gebruik van vinflunine plus gemcitabine of carboplatine in TCCU voor handen zijn.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Om de *ratio ziekte controle* (disease control rate) te bepalen, zoals gedefinieerd door RECIST criteria [complete respons (CR) + partiële respons (PR) + stabiele ziekte (SD) ratio] voor beide Vinflunine-gemcitabine en vinflunine-carboplatine combinaties.

Secundaire doelstellingen:

- Om het veiligheidsprofiel van de behandeling te beoordelen.
- Om andere doeltreffendheidsparameters te evalueren: Objectieve respons ratio (CR + PR ratio), de duur van de respons en de duur van de ziekte controle, Tijd het falen van de behandeling (TTF), progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS).

Onderzoeksopzet

Twee-arm, open-label, gerandomiseerde, multinationalaal fase II onderzoek

Studieschema:

1 cyclus duurt 3 weken

* Arm A:

+ Dag 1: Vinflunine 280 of 250 mg/m² (20 min IV infusie) + Gemcitabine 1000 of 750 mg/m² (30 min IV infusie)

+ Dag 8: Gemcitabine 1000 of 750 mg/m² (30 min IV infusie)

* Arm B:

+ Dag 1: Vinflunine 280 of 250 mg/m² (20 min IV infusie) + Carboplatin AUC 4,5 (60 min IV infusie)

Bepaling van de respons iedere 2 cycli (1 cyclus = 3 weken)

De start dosis van de geneesmiddelen is afhankelijk van uitgangswaarde van de creatinineklaring.

In geval van significante hematologische of niet-hematologische toxiciteit, kan de dosis van medicijnen worden verlaagd voor de volgende cycli. De dosis van gemcitabine zal worden verhoogd tot 1000 mg/m² tijdens de volgende cycli indien

geen toxiciteit die verlaging van de dosis noodzaakt voorkomt in cyclus 1.

Randomisatie zal worden gestratificeerd op (minimalisatie procedure):

- Studie site
- "Voorafgaande neoadjuvante / adjuvante chemotherapie" ontvangen door de patiënt voor de behandeling van TCCU versus "geen chemotherapie"
- PS 0 versus PS1
- Berekende creatinineklaring waarde (Cockcroft-Gault-formule) op *baseline*: > of gelijk aan 60 ml/min vs 40-60 ml/min vs 30-40 ml/min gemeten binnen 7 dagen voor de 1e toediening van het geneesmiddel.

Bij aanvang van de studie, zal de complete geschiedenis van de kwaadaardige en niet-kwaadaardige ziekte worden verzameld met een volledig lichamelijk onderzoek met vitale functies, gewicht, BP, BSA, PS, ECG, audiogram. Baseline serum biochemie onderzoeken en een het volledige bloedbeeld (CBCC) zal worden uitgevoerd vóór randomisatie, vóór elke toediening van de cytotoxische middelen, op D8 van elke cyclus en in de geval van koorts of infectie.

Patiënten die stoppen met chemotherapie zonder bewijs van progressieve ziekteverschijnselen (PD) zullen verder worden gevolgd tot progressie. Alle patiënten zullen worden opgevolgd tot de dood of studiesluiting.

Onderzoeksproduct en/of interventie

* Arm A: + Dag 1: Vinflunine 280 of 250 mg/m² (20 min IV infusie) + Gemcitabine 1000 of 750 mg/m² (30 min IV infusie) + Dag 8: Gemcitabine 1000 of 750 mg/m² (30 min IV infusie) *
Arm B: + Dag 1: Vinflunine 280 of 250 mg/m² (20 min IV infusie) + Carboplatin AUC 4,5 (60 min IV infusie) Bepaling van de respons iedere 2 cycli (1 cyclus = 3 weken) De start dosis van de geneesmiddelen is afhankelijk van uitgangswaarde van de creatinineklaring.

Inschatting van belasting en risico

Er is geen standaard aanbevolen behandelingsoptie voor de patiëntenpopulatie die beoogd wordt door deze studie dewelke geen cisplatin-gebaseerde behandeling kunnen krijgen als eerstelijns chemotherapie voor een geavanceerde of gemetastaseerde Transitional Cell Carcinoma van het urotheel (TCCU), in het bijzonder deze die een creatinine clearance hebben < 60 mL/min. De gemiddelde overleving voor dit type van populatie is ongeveer 8.5 maanden met een snel progressieve ziekte. Een carboplatin-gebaseerd behandelingschema of een enkel middel therapie (bv. gemcitabine) zijn vaak gebruikt in de praktijk. Wij stellen voor de vermelde middelen te combineren met een geneesmiddel dat recent werd goedgekeurd in een later stadium van de ziekte met beperkte toxiciteit, een beter resultaat verwachend.

Het aantal bloedtesten en beeldnames zal afhangen van de duur van de behandeling van elke patiënt zoals beschreven in de study flow chart tabel van het protocol, maar alle test zijn standaard tests uitgevoerd in het opvolgen

van dit type van ziekte: 1 of 2 bloedtesten elke 3 weken, beeldname (CT scans en/of MRI) elke 6 weken, een standaard lichamelijk onderzoek met gewicht/BSA/BP/vitale tekens/ECOG performance status beoordeling elke 3 weken. Enkel botscentigrafie is een onderzoek (om botlesies te onderzoeken) dat niet steeds voorgeschreven wordt wanneer de uitgebreidheid van de ziekte wordt beoordeeld; dit kan variëren naargelang de gewoonten van het onderzoekscentrum: het is vereist bij baseline en enkel in sommige gevallen (bv vermoedens van progressie) nog eens hierna.

De last is beperkt, enkel bedoeld als een nauwe opvolging en de mogelijke risico's zijn gerelateerd aan de ziekte zelf en de behandelingscombinatie die wordt toegediend. Desalniettemin zijn alle geneesmiddelen in de handel voor TCCU en zijn beide combinaties reeds getest in een meer beperkte steekproefgrootte van patiënten met een ander type kanker. Aan de andere kant, kunnen we enkele voordelen verwachten in werkzaamheid en resultaten voor de patiënten van de combinatie van geneesmiddelen, die elk hun activiteit reeds hebben getoond bij dit type kanker, hetgeen deze studie verantwoordt.

Contactpersonen

Publiek

Pierre Fabre

Paepsemalaan 8A
1070 Brussel
België

Wetenschappelijk

Pierre Fabre

Paepsemalaan 8A
1070 Brussel
België

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)

- Man of vrouw ouder dan of gelijk aan 18 jaar en <80 jaar
- Ondertekend schriftelijk informed consent
- Histologisch bevestigde diagnose van lokaal gevorderde of gemetastaseerde transitioneel celcarcinoom van het urotheel (TCCU) [urineblaas, nieren, nierbekken of urineleider]
- Bij de volgende aandoeningen: Uitsluiting voor cisplatine gebaseerde therapie, omdat ten minste een van de volgende twee medische voorwaarden voldoen:
 - + Berekenende creatinineklaring (Cockcroft-Gault formule) <60 ml / min
 - + New York Heart Association classificatie fase II-III congestief hartfalen (gedocumenteerd door medische geschiedenis)
- "Meetbaar" ziekte met ten minste een uni-dimensionale laesie volgens RECIST richtlijn (versie 1.1)
- ECOG-score van 0 of 1
- Geschatte levensverwachting van ten minste 12 weken
- Patiënten zonder voorafgaande systemische therapie tegen kanker, tenzij indien zij was toegediend als neoadjuvante of adjuvante CT voor TCCU en als de patiënt gedocumenteerd terugval heeft > of gelijk aan 6 maanden na de laatste dosis van CT (intravesicale CT toegestaan)
- Voldoende beenmerg en leverfuncties, zoals blijkt uit:
 - + Absolute neutrofielconcentratie > of gelijk aan $2.000/\text{mm}^3$ (> of gelijk aan $2,0 \times 10^9 / \text{L}$)
 - + Hemoglobine > of gelijk aan 10 g/dl
 - + Aantal trombocyten > of gelijk aan $100.000/\text{mm}^3$
 - + Serum totaal bilirubine > of gelijk aan 1,5 x de bovengrens van normaal (ULN)
 - + Transaminasen < of gelijk aan 2,5 x ULN [< of gelijk aan 5 x ULN alleen in geval van levermetastasen]
- Ontbreken van psychologische, familiale, sociologische of geografische toestand die potentieel de naleving van de studie protocol en follow-up schema zouden kunnen belemmeren; deze voorwaarden moeten worden geëvalueerd met de patiënt vóór de inschrijving in de studie.
- Patiënten moeten toegang tot sociale verzekeringen hebben indien van toepassing in de plaatselijke verordeningen
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten gebruik maken van een medisch geaccepteerde methode van anticonceptie om zwangerschap te voorkomen tijdens de 2 maanden voorafgaand aan de start van het onderzoek de behandeling, tijdens de studie periode en voor maximaal 3 maanden na de laatste dosis van de studie de behandeling; vruchtbare vrouwen moeten een negatief serum of urine zwangerschapstest binnen 72 uur voorafgaand

aan de start van het onderzoek de behandeling hebben.

- Vruchtbare mannen moet gebruik maken van een effectieve methode van anticonceptie tijdens de studie en tot 6 maanden na de laatste dosis van de studie de behandeling als hun partners vrouwen zijn in de vruchtbare leeftijd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- ECOG-score > of gelijk aan 2
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven of met positieve zwangerschapstest bij inclusie; vrouw van vruchtbare leeftijd die geen gebruik maakt of is bereid of in staat tot een aanvaardbaar methode te gebruiken om zwangerschap te vermijden tijdens de 2 maanden voorafgaand aan de start van het onderzoek de behandeling, voor de gehele studie periode en voor maximaal 3 maanden na de laatste dosis van de studie de behandeling; seksueel actief vruchtbare man die geen effectieve anticonceptie gebruikt tijdens de studie en tot 6 maanden na de laatste dosis van de studie behandeling indien zijn partner is een vrouw in de vruchtbare leeftijd
- Bekende hersenmetastasen of leptomeningeale betrokkenheid. (Computed Tomography (CT)-scans zijn niet verplicht om deze uit te sluiten, tenzij er een klinische verdenking van het centrale zenuwstelsel (CNS) ziekte)
- Perifere neuropathie Graad > of gelijk aan 2 door NCI CTC [National Cancer Institute Common Criteria Terminologie]
- Voorafgaande straling > of gelijk aan 30% van het beenmerg of voltooid < 30 dagen geleden of zonder volledig herstel van de toxiciteiten
- Andere ernstige ziekte of medische aandoening, waaronder:
 - + Infectie die systemische anti-infectieuze behandeling vereist
 - + Elke medische aandoening die mogelijk niet wordt gecontroleerd, voor bijvoorbeeld patiënten met onstabiele angina, patiënten met een myocardinfarct binnen 6 maanden of ongecontroleerde diabetes
- Voorafgaande systemische chemotherapie voor gevorderde of gemetastaseerde ziekte of neoadjuvante / adjuvante chemotherapie die werd afgesloten <6 maanden vóór gedocumenteerde progressie
- Patiënten die al een ander experimenteel geneesmiddel of anti-kankertherapie ontvangen hebben binnen 30 dagen vóór de randomisatie
- Andere maligniteiten met uitzondering van adequaat behandeld basaal carcinoom van de huid, in-situ cervixcarcinoom of een andere tumor met een ziekte vrij interval > of gelijk aan 5 jaar
- Onvoldoende nierfunctie gedefinieerd door een serum creatinine klaring <30 ml/min (Cockcroft-Gault formule)
- Bekende overgevoeligheid voor de studiegeneesmiddelen of geneesmiddelen met een vergelijkbare chemische structuur
- Patiënten die een behandeling met ketoconazol, itraconazol, ritonavir, amprenavir, indinavir, rifampicine (een krachtige CYP3A4-remmer of inductor) of fenytoïne noodzakelijk
- Eventuele gelijktijdige chronische systemische immuun therapie of vorige orgaan allograft
- Elektrocardiogram (ECG), met belangrijke wijzigingen duidend op een hoog risico op het

optreden van een acute klinische gebeurtenis (zoals tekenen van angina pectoris of een hoog risico aritmie ...)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	01-03-2011
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Carboplatin
Generieke naam:	Carboplatin
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GEMZAR
Generieke naam:	Gemcitabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	JAVLOR
Generieke naam:	Vinflunine

Registratie:

Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Afgewezen

Datum: 28-03-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

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	EUCTR2010-020620-22-NL
CCMO	NL34225.094.11