

Een gerandomiseerde Fase II/III studie met cabazitaxel versus vinflunine in uitgezaaide of lokaal gevorderde transitioneel celcarcinoom van het urotheel

Gepubliceerd: 29-01-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Belangrijkste doelstelling: Fase II deel: Beoordelen van de werkzaamheid van cabazitaxel vergeleken met vinflunine, voor wat betreft verbeterde objectieve responspercentage (ORR) van patiënten met uitgezaaide of lokaal gevorderde eerder behandelde...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38902

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cabazitaxel versus vinflunine in uitgezaaide of lokaal gevorderde TCCU

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Ureteraandoeningen

Synoniemen aandoening

Blaaskanker, Urotheelkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Associació Per a la Recerca Oncològica (APRO)

Overige ondersteuning: APRO/Sanofi Aventis, Sanofi-aventis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cabazitaxel, gevorderde TCCU, vinflunine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase II

- Objectieve Response (ORR), welke de som van de volledige en gedeeltelijke respons omvat (CR+PR), (volgens de "Response Evaluation Criteria in Solid Tumours" [RECIST criteria v1.1]).

Fase III:

- Overleving (OS) gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot aan overlijden door welke oorzaak dan ook.

Secundaire uitkomstmaten

Fase II

- PFS gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot hetzij gedocumenteerde ziekteprogressie, of overlijden door welke oorzaak ook
- overleving (OS)
- Adverse events (AEs) zullen worden gecodeerd en geevalueerd met het "National Cancer Institute, Common Toxicity criteria for Adverse" Events (NCI-CTCAE) v4.0 toxicity criteria (als NCI-CTCAE niet van toepassing is, zal de "Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]" worden gebruikt).

Fase III:

- Objectieve Response (ORR; RECIST criteria v1.1)
- PFS
- AEs (volgens de NCI-CTCAE v4.0 toxiciteits criteria).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Blaaskanker komt over de hele wereld voor en de incidentie stijgt. Wereldwijd worden een geschat aantal van 386.000 (3.0%) nieuwe gevallen van blaaskanker geconstateerd en het is verantwoordelijk voor 2.0% van de door kanker gerelateerde sterfte per jaar (150.000 doden). In Europa waren in 2008 139.500 nieuwe gevallen, en blaaskanker veroorzaakte 51.300 sterfgevallen. Daarmee is het de vierde meest voorkomende tumor in mannen (110.000 gevallen, 6.4% van het totaal).

De meeste patiënten wiens ziekte verergert na de eerstelijns chemotherapie hebben een slechte prognose. Verschillende geneesmiddelen zijn in deze setting getest en toonden een gematigde response rate van 10-20% met een mediaan Progression Free Survival van 2-3 maanden en een gemiddelde Overall Survival van 6-9 maanden.

Vinflunine is recent opgekomen als redelijke optie voor patiënten met gevorderd urotheel kanker en is momenteel de enige tweede-lijns behandeling die als monotherapy is goedgekeurd voor volwassen patiënten met gevorderde of metastasisch TCCU na falen van behandeling met platinum-bevattende therapie. Cabazitaxel is een nieuw taxoid. Cabazitaxel toonde een breed spectrum aan antitumor activiteit tegen gevordere humane tumor xenograften in muizen. Cabazitaxel is actief in tumors die gevoelig zijn voor docetaxel. Daarbovenop toont cabazitaxel activiteit in tumor modellen die ongevoelig zijn voor chemotherapy, waaronder docetaxel. Recent is cabazitaxel goedgekeurd voor metastatische castratie-resistente prostaat kanker (mCRPC) patiënten die eerder behandeld zijn met een docetaxel bevattend regime.

Op het moment zijn gegevens van klinische studies in patiënten met urotheel kanker schaars. Gebaseerd op de voordelen die cabazitaxel in de behandeling van patiënten met metastatische castratie-resistente prostaat kanker ongevoelig voor chemotherapie heeft, richt de huidige studie zich op de evaluatie van de effectiviteit van cabazitaxel in patiënten met gevorderde of metastaserend urotheel kanker ongevoelig voor eerstelijns chemotherapie. De hypothese is dat cabazitaxel een toegenomen activiteit tegen TCCU heeft vergeleken met andere

taxanen, en dat het een redelijke comparator is voor vinflunine.

Doel van het onderzoek

Belangrijkste doelstelling:

Fase II deel: Beoordelen van de werkzaamheid van cabazitaxel vergeleken met vinflunine, voor wat betreft verbeterde objectieve responspercentage (ORR) van patiënten met uitgezaaide of lokaal gevorderde eerder behandelde TCCU.

Fase III deel: Beoordelen van de werkzaamheid van cabazitaxel vergeleken met vinflunine, voor wat betreft verbeterde overleving (OS) van patiënten met uitgezaaide of lokaal gevorderde eerder behandelde TCCU.

Secundaire doelstelling:

FASE II deel: Beoordelen van de werkzaamheid van cabazitaxel vergeleken met vinflunine voor wat betreft verbeterde progressie-vrije overleving (PFS), totale overleving, het veiligheid en verdraagbaarheid van cabazitaxel

FASE III deel: Beoordelen van de werkzaamheid van cabazitaxel vergeleken met vinflunine voor wat betreft verbeterde ORR, PFS, veiligheid en verdraagbaarheid van cabazitaxel

Onderzoeksopzet

Internationaal, multicenter, open-label, parallel-groep, gerandomiseerd, fase II/III klinische studie.

Voor fase II, deel I: 12 patiënten zullen worden geïncludeerd in zowel de Carbazitaxel als de Vinflunine Groep

Als er een reponse wordt gezien in de Cabazitaxel group in ≤ 1 patient, zal de recruitering stoppen, als er een response wordt gezien in ≥ 2 patienten zal het worden gevolgd door:

Fase II, Deel II: in totaal zullen er 35 patiënten worden geïncludeerd in zowel de Carbazitaxel als de Vinflulin Groep (dus 23 patiënten worden toegevoegd per groep).

Als een response wordt gezien in de Cabazitaxel groep in ≤ 5 patienten, zal de recruitering stoppen, als er een response wordt gezien in ≥ 6 patienten en de Objectieve Response (ORR) is $>15\%$ in de Cabazitaxel groep, zal het worden gevolgd door:

Fase III: er worden nog eens 151 patiënten per groep geïncludeerd, dus in totaal 186 patiënten per groep.

Zie ook sectie 12, bladzijde 5 , en sectie 4.3 , bladzijde 35 van het protocol voor een meer uitgebreide uitleg over de onderzoeksopzet.

Onderzoeksproduct en/of interventie

50% van de patiënten krijgt in 3-wekelijkse cycli intraveneus cabazitaxel toegediend, de andere 50% van de patiënten krijgt in 3-wekelijkse cycli intraveneus vinflunine toegediend.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico's voor de proefpersonen zijn niet anders dan voor de standaardbehandeling (met vinflunine), anders dan kleine afwijkingen in mogelijke bijwerkingen en een langere infusietijd voor cabazitaxel (1 uur) dan voor vinflunine (20 minuten). Er worden geen extra bloedafnames, bezoeken of andere belastingen aan de proefpersonen opgelegd.

Contactpersonen

Publiek

Associació Per a la Recerca Oncològica (APRO)

Hospital del Mar, Passeig Marítim 25-29
Barcelona 08003
ES

Wetenschappelijk

Associació Per a la Recerca Oncològica (APRO)

Hospital del Mar, Passeig Marítim 25-29
Barcelona 08003
ES

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) De patiënt heeft schriftelijk toestemming gegeven om deel te nemen aan de studie, en heeft daarbij aangegeven dat hij/zij begrijpt wat het doel is van de studie, en begrijpt welke procedures er bij betrokken zijn.
- 2) De patiënt heeft histologisch bevestigde TCCU (blaas, urethra, ureter of nierbekken). Patiënten met gemengde histologie kunnen worden geïnccludeerd als transitioneel celcarcinoom de overheersende component is (dat wil zeggen > 50% van het histopathologische monster), met uitzondering van neuroendocriene of kleincellig carcinoom.
- 3) De patiënt heeft gevorderde ziekte gedefinieerd als een lokaal gevorderde tumor die inoperabel is (T4b), betrokkenheid van de klieren in de lies of boven de aortabifurcatie (die worden beschouwd als klieren op afstand en dus metastasen) of metastasen in veraf gelegen organen .
- 4) De patiënt heeft een eerdere platina bevattende chemotherapie behandeling gehad voor lokaal gevorderde of stadium IV TCCU. Eerdere platina bevattende adjuvante of neoadjuvante therapie is toegestaan als er meer dan 6 maanden zijn verstreken na het einde van de adjuvante of neoadjuvante therapie tot tumor recidief.
- 5) De patiënt heeft ten minste een meetbare tumor laesie (meetbare ziekte, zoals gedefinieerd door de RECIST criteria v1.1), voor het fase II gedeelte van het onderzoek. Als alle plaatsen van meetbare ziekte zijn bestraald, moet een site hebben aangetoond dat er groei heeft plaatsgevonden na bestraling. Voor het fase III gedeelte van de studie, mogen alleen patiënten met niet meetbare ziekte worden geïnccludeerd .
- 6) ≥ 18 jaar.
- 7) ECOG PS 0 or 1.
- 8) De patient mag niet meer dan EEN van de volgende ongunstige risicofactoren hebben:
 - a) hemoglobine < 10 g/dL
 - b) aanwezigheid van levermetastasen
 - c) ECOG PS 1
- 9) Levensverwachting van ten minste 12 weken.
- 10) Adequate hematologische, lever- en nierfunctie, gedefinieerd door:
 - a) Aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$
 - b) Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $> 1.5 \times 10^9/L$
 - c) Serum kreatinine ≤ 1.5 keer hoger dan upper limit of normality (ULN). Als kreatinine $1.0-1.5 \times ULN$ is, dan zal de creatinine clearance klaring wordt berekend op basis van de Chronic Kidney Disease Epidemiology group (CKD-EPI) formule en patiënten met een kreatinine clearance < 60 mL/min zullen worden uitgesloten.
 - d) Alanine aminotransferase (ALT/SGPT), aspartate aminotransferase (AST/SGOT) en alkaline phosphatase (AP) $\leq 2.5 \times ULN$ ($< 5 \times ULN$ bij de aanwezigheid van lever metastasen), en totaal serum bilirubin $\leq 1.0 \times ULN$.
- 11) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatief serum zwangerschapstest hebben binnen 7 dagen voor de studie. Patiënten in de vruchtbare leeftijd die deelnemen aan dit onderzoek moet gebruik maken van effectieve anticonceptie (bijv. onthouding, spiraaltje, orale of injecteerbare anticonceptiva, een dubbele barrière methode of chirurgische steriliteit) om een zwangerschap te voorkomen zodra het toestemmingsformulier wordt ondertekend en blijven gebruiken gedurende ten minste 13 weken na de laatste dosis van de

studiemedicatie is toegediend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Patiënten die 2 of meer van de volgende ongunstige risicofactoren hebben:
 - a) hemoglobine <10 g/dL
 - b) aanwezigheid van levermetastasen
 - c) ECOG PS 1
- 2) Vrouwen die op dit moment zwanger zijn, of borstvoeding geven.
- 3) Een onopgeloste niet-hematologische AE graad > 1 (NCI-CTCAE, Versie 4.0) van de vorige antikanker geneesmiddelen (andere dan alopecia).
- 4) Patiënten die een grote operatie hebben ondergaan, radio therapie hebben gehad, of zijn behandeld met chemotherapie of een ander experimenteel middel binnen 28 dagen voor Studie dag 1.
- 5) Het bewijs van ernstige of ongecontroleerde systemische ziekte of een gelijktijdige aandoening (inclusief ongecontroleerde diabetes mellitus), waardoor het volgens de mening van de onderzoeker onwenselijk is dat de patiënt deelneemt aan de studie of welke het naleven van het protocol in gevaar zou brengen
- 6) Geschiedenis van een andere neoplasma. Patiënten met een voorgeschiedenis van een niet-gemetastaseerde niet-melanoom huidkanker; in situ carcinoma van de cervix; kanker die is genezen door een operatie, kleine veld bestraling of chemotherapie ≥ 3 jaar voorafgaand aan randomisatie; of behandelde patiënten met een vroeg stadium en laag risico prostaatkanker kanker ($\leq$ pT2 N0 M0, Gleason ≤ 6 en PSA $\leq 0,5$ ng / ml) bij aanvang van de studie zullen in aanmerking komen om te participeren in de studie.
- 7) Historie van overgevoeligheidsreacties op taxanen (docetaxel) (cabazitaxel specifieke criteria), vinca alkaloiden (vinflunine specifieke criteria) of een van de formulering hulpstoffen, zoals polysorbaat 80 (cabazitaxel specifieke criteria).
- 8) Patiënten met een duidelijk bewijs of symptomen van het metastasen in het centrale zenuwstelsel (cabazitaxel specifieke criteria).
- 9) Klinisch significante hartaandoening aangetoond door myocardinfarct of trombo-embolische voorvallen in de 6 maanden voorafgaand aan het onderzoek start van de behandeling, ernstige of instabiele angina pectoris, New York Heart Association (NYHA) klasse III of IV hartfalen, of linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) $<50\%$ bij aanvang (zie bijlage VI) (vinflunine specifieke criteria).
- 10) Gelijktijdige of geplande behandeling met sterke remmers of sterke inductoren van cytochroom P450 3A4/5 (een week wash-out periode is nodig voor patiënten die al deze behandelingen krijgen) (zie bijlage XII).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-09-2013
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Javlor
Generieke naam:	Vinflunine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Jevtana
Generieke naam:	Cabazitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Afgewezen	
Datum:	20-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)

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	EUCTR2012-002826-55-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01830231
CCMO	NL43181.075.13