

Een Europees gerandomiseerd fase 3-onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van TOOKAD Soluble te evalueren voor gelokaliseerde prostaatkanker vergeleken met Active Surveillance

Gepubliceerd: 08-10-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

PRIMAIRE DOELSTELLING Het evalueren van de impact van VTP met TOOKAD® Soluble op het percentage van afwezigheid van significante kanker (co-primaire doelstelling A). Het bepalen van het verschil in percentage van mislukken van de behandeling in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41452

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Behandeling van prostaatkanker met WST11

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk

Synoniemen aandoening

kanker van de prostaat

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Steba Biotech SA

Overige ondersteuning: Steba Biotech SA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fotodynamische therapie, kanker, prostaat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Co-primair eindpunt *A*

Afwezigheid van histologisch resultaat dat duidelijk positief is voor kanker.

Co-primair eindpunt *B*

Mislukken van de behandeling als gevolg van progressie van de kanker van laag tot matig of hoger risico gedurende de follow-up van 24 maanden. Matig of hoger risico wordt gedefinieerd als de waarneming van:

- Meer dan 3 kernen positief voor kanker bij de beoordeling van alle beschikbare histologische onderzoeken tijdens de follow-up van het onderzoek;
- of een Gleason primair of secundair patroon van 4 of meer;
- of minimaal één kankerkernlengte groter dan 5 mm;
- of PSA >10ng/ml (in 3 opeenvolgende metingen);
- of een T3-prostaat;
- of metastase;
- of aan prostaatkanker gerelateerd overlijden.

Histologische veranderingen worden beoordeeld in maand 12 en maand 24 met behulp van TRUS-biopsieën met 10 tot 24 kernen , waarbij hetzelfde aantal en dezelfde verdeling van kernmonsters per zone wordt aangehouden als voor de eerste biopsie gebruikt voor deelname aan de studie of van 1 kern per 2 cc weefsel als significante prostaatkrimping of bij elk ander verkregen pathologisch resultaat tijdens het onderzoek, al dan niet gepland. De follow-up wordt gedaan bij verlies van follow-up, vroegtijdige beëindiging van het onderzoek of 24 maanden na randomisatie, ongeacht de optredende gebeurtenissen tijdens de behandeling (uitval, radicale behandeling).

Alle PSA-gegevens en de histologische rapporten van alle patiënten worden beoordeeld door een panel dat is geblindeerd voor de blootstellingstatus, ongeacht of deze zijn gerapporteerd als positief of negatief voor kanker.

Secundaire uitkomstmaten

- Kennisgeving opstarten radicale therapie
- Totaal aantal kernen positief voor kanker
- PROMs (patient reported outcome measures) stoornissen: urinaire symptomen, erectiele functies
- Melding van bijwerkingen
- Ernstige aan prostaatkanker gerelateerde gebeurtenissen: uitbreiding van de kanker tot T3, metastase of aan prostaatkanker gerelateerd overlijden
- Ook de kwaliteit van leven wordt beschreven.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In 2006 werden 300 000 mannen met prostaatkanker gediagnosticeerd in de Europese Gemeenschap, waar prostaatkanker de meest gangbare gediagnosticeerde kanker bij mannen is en de derde meest voorkomende aan kanker gerelateerde doodsoorzaak. Prostaatkanker is de tweede meest voorkomende aan kanker gerelateerde doodsoorzaak in de VS, waar het bijdraagt voor 3% van de mannelijke sterftegevallen en thans de eerste kankersoort bij mannen is en een derde van de kankergevallen vertegenwoordigt. In 2009 werden ongeveer 192 000 nieuwe gevallen gediagnosticeerd en 27 000 mannen stierven aan prostaatkanker in de VS. Onder de met prostaatkanker gediagnosticeerde patiënten wordt volgens de D'amico-classificatie 46% aangemeld als laag risico zijnde, 30% als matig risico zijnde en 24% als hoog risico zijnde. De grootschalige toepassing van de PSA-screening in de klinische praktijk, met inbegrip van de eerstelijnsgezondheidszorg, leidde tot een toenemend ziekteaandeel dat in vroege fases met een laag risico gediagnosticeerd wordt, hetgeen resulteerde in een zeer hoge maatschappelijke last.

Conventionele radicale therapieën bestaan uit radicale chirurgie en radiotherapieën (brachytherapie, externe radiotherapie). Cryotherapie wordt eveneens in bepaalde centra aangeboden, net als high intensity focused ultrasound (HIFU). De doeltreffendheid van radicale therapie bij prostaatkanker met een laag risico is niet gedocumenteerd. Een bewijs van de doeltreffendheid van radicale therapieën kan afgeleid worden van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken die de rol van de PSA-screening evalueren (waar mannen met prostaatkanker het vaakst behandeld werden met radicale therapieën). Het VS-onderzoek heeft geen verschillen aangetoond in de met prostaatkanker gerelateerde sterftecijfers tussen PSA-screening en de controlegroep over een periode van 7 jaar. Kritiek werd geuit op deze studie omwille van haar sterk gecontamineerde controlegroep (vele patiënten werden in het onderzoek opgenomen nadat ze een PSA-test hadden ondergaan). Het Europees Screeningsonderzoek heeft aangetoond dat het screenen het kankerspecifiek sterftecijfer beperkt over een periode van 10 jaar. Volgens het Europees onderzoek zouden 1410 mannen gescreend moeten worden, 48 gediagnosticeerd en behandeld (hoofdzakelijk met radicale therapie) tegen kanker opdat het leven van één man gered kan worden. Er werd echter gesuggereerd dat deze studies het achtergrondrisico van het sterftecijfer zouden hebben onderschat. Belangrijke positieve marginiveaus kunnen getroffen worden na ofwel chirurgie, ofwel positieve biopsies na radiotherapie.

Het grootst probleem met radicale therapieën is veiligheid. Ondanks technologische verfijningen in radiotherapie (brachytherapie, intensiteitsgemoduleerde radiotherapie -IMRT-, protontherapie als alternatieven op externe radiotherapie) en chirurgie (laparoscopische en robotische chirurgie als alternatieven op radicale prostatectomie), veroorzaken op de volledige

klier gerichte radicale therapieën erectiele disfuncties bij 30-70%,
incontinentie (die het gebruik van absorberend incontinentiemateriaal behoeven)
bij 5-10% en rectale symptomen (diarree, bloeding, rectumontsteking) bij 5-20%
van de behandelde patiënten. Dit komt voor omdat alle radicale therapieën de
volledige prostaat behandelen, ongeacht het kankervolume in de prostaat, en
dus, structuren in de nabijheid van de prostaat (neurovasculaire bundels,
urinaire sluitspier, blaashals of rectum) aantasten.

Het huidige aanvaard alternatief op radicale therapieën is actieve surveillance.
Deze primaire managementstrategie houdt een PSA-test om de 2 à 3 maanden in,
een klinisch onderzoek en een jaarlijkse of tweejaarlijkse herhaling van een
transrectale ultrasound (TRUS) geleide biopsie om te verzekeren dat in geval
van groei, het vroeg gedetecteerd en een curatieve therapie ingesteld zou
worden indien van toepassing.

Alhoewel prostaatkanker één van de zeldzame kankersoorten is die van het
bestaan van een gemakkelijk toepasbaar hulpmiddel voor vroege diagnose
profiteren, nl. de PSA-test, vermijden de meeste landen een algemene of
systematische screening aan te bevelen omdat ze vrezen voor de gevolgen van
radicalere therapieën, met name de bijwerkingen. Hierdoor verliezen patiënten
die niet getest worden een gunstige gelegenheid om een vroege diagnose te
benutten (een belangrijk deel kankers wordt gediagnosticeerd met een huidige
matig tot hoog risico en prostaatkanker vormt nog steeds één van de eerste
doodsoorzaken).

Focale therapie kan een compromis bieden tussen de twee bestaande extreme
zorgvormen, namelijk radicale therapie en actieve surveillance. Focale therapie
beveelt aan om prostaatkanker te behandelen met een gelijkaardige benadering
als het behandelen van kwaadaardige gezwellen van andere solide organen.
Hierbij wordt de behandeling gericht op de kankerzone en normaal weefsel in de
buurt teneinde weefsel te beschermen, en met als gevolg, de orgaanfunctie. Door
schade aan de volledige prostaat te vermijden, kan schade aan de zenuwen,
spieren, urinaire sluitspier, blaas en rectum vermeden worden.

Doel van het onderzoek

PRIMAIRE DOELSTELLING

Het evalueren van de impact van VTP met **TOOKAD® Soluble** op het percentage van
afwezigheid van significante kanker (co-primaire doelstelling A).

Het bepalen van het verschil in percentage van mislukken van de behandeling in
combinatie met waargenomen progressie van de ziekte van prostaatkanker met een
laag risico tot prostaatkanker met matig of hoger risico bij mannen die VTP met
TOOKAD® Soluble VTP ondergaan ten opzichte van mannen op Active Surveillance
(co-primaire doelstelling B).

SECUNDAIRE DOELSTELLING

Het bepalen van verschillen tussen mannen die VTP met TOOKAD® Soluble ondergaan en mannen op Active Surveillance met betrekking tot:

- het percentage aanvullende prostaatkanker radicale therapie
- de totale kankerlast in de prostaat
- het percentage bijwerkingen
- het percentage incontinentie, erectiele disfunctie, moeite met plassen symptomen
- het percentage ernstige prostaatkanker gerelateerde evenementen: kanker uitbreiding naar verwante T3, metastase en prostaatkanker dood.

De algehele kwaliteit van leven zal worden opgenomen voor mogelijke nut en beschrijvende studies.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is ontworpen als een fase III gerandomiseerd, gecontroleerd open-label trial. Mannen met prostaatkanker met een laag risico worden gerandomiseerd op Active Surveillance of TOOKAD® Soluble VTP. Mannen in de VTP-arm ondergaan vervolgens multiparametrische MRI voor een morfometrische beschrijving van de prostaat, gevolgd door transperineale prostaat mapping biopsie of Saturated Transrectal Ultrasound-guided biopsie (met 10 tot 24 kernen) om een nauwkeurige planning van de behandeling voorafgaand aan de VTP-procedure mogelijk te maken. Elke groep wordt elke 3 maanden opgevolgd met PSA-tests, klinische evaluatie en door de patiënt ingevulde vragenlijsten. Daarnaast ondergaat elke groep multiparametrische MRI gevolgd door Transrectal Ultrasound-guided prostaatbiopsie na 12 en 24 maanden na randomisatie op Active Surveillance of VTP met TOOKAD® Soluble.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Teneinde de behandeling te activeren, dienen patiënten een Vasculaire Fotodynamische Therapie (VTP) te ondergaan. De patiënten worden in de lithotomiepositie geplaatst en blijven in deze positie gedurende de procedure. Een Foley-katheter wordt in de blaas geplaatst alvorens de procedure te starten en ten laatste 6 uur na de procedure verwijderd. Transrectale echografie wordt gebruikt om de prostaat en de implantatiekatheters te zien. Een transperineaal template wordt gebruikt om de plaatsing van de flexibele holle implantatiekatheters in de prostaat te begeleiden. Deze hebben een metalen punctienaald om de insertie te behelpen. Deze procedure is gelijkaardig met de procedure die systematisch gebruikt wordt voor brachytherapie van prostaatkanker met hoge dosissnelheid (HDR). Na een sufficiënte positionering van de implantatiekatheter wordt de metalen punctienaald verwijderd en vervangen door een cilindrisch verspreidende optische vezel. WST11 zal geleverd worden in glazen flesjes en dient gereconstrueerd te worden in een 5% glucoseoplossing voor injectie alvorens te injecteren. Dit zal op een intraveneuze wijze geïnjecteerd worden tijdens de VTP-procedure. De dosis bedraagt 4mg/kg lichaamsgewicht en de behandeling bestaat uit één injectie.

Inschatting van belasting en risico

Voor patiënten gerandomiseerd bij VTP:

De risico's gerelateerd aan de algehele narcose zijn hetzelfde als bij al deze procedures. Deze kunnen zijn: misselijkheid bij het ontwaken, voorbijgaande keelpijn (door de buis die wordt gebruikt om uw ademhaling te ondersteunen) en concentratieverlies gedurende de eerste paar uur na het ontwaken. Ernstige complicaties als gevolg van de narcose zijn voor dit soort procedures uiterst zeldzaam.

Er zijn een aantal andere risico's die verband houden met het geneesmiddel zelf. Deze worden hieronder beschreven. U moet weten dat zowel het onderzoeksgeneesmiddel als het apparaat dat wordt gebruikt om het te activeren (laser) experimenteel zijn. Daarom bestaat de mogelijkheid van onbekende risico's bij dit onderzoek, net als bij alle andere onderzoeken. Deze procedure kan effecten hebben die bij niemand bekend zijn.

Voor patiënten gerandomiseerd bij Active Surveillance:

Als de tumor onbehandeld blijft, kan deze zich in omvang en agressiviteit ontwikkelen. Dit wordt beschouwd als een laag risico en u zult nauwlettend in de gaten worden gehouden (om de drie maanden) om er in geval van een dergelijke progressie voor te zorgen dat dit vroegtijdig wordt signaleerd en er indien nodig een curatieve behandeling kan worden ingesteld.

Voor alle patiënten:

Er is een kleine kans op infectie of bloedingen als naalden worden ingebracht in de prostaat om een klein stukje weefsel voor onderzoek onder de microscoop (biopsie) te nemen.

Sommige patiënten hebben last van claustrofobie bij de MRI-scan, aangezien u dan met uw bekken in een grote machine ligt en dit apparaat nogal lawaaierig kan zijn tijdens de beeldvorming. We proberen de procedure wat aangenamer te maken door u de gelegenheid te bieden naar muziek te luisteren.

Contactpersonen

Publiek

Steba Biotech SA

Place du Théâtre 7
Luxembourg L-2613
LU

Wetenschappelijk

Steba Biotech SA

Place du Théâtre 7
Luxembourg L-2613
LU

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) prostaatkanker met een laag risico gediagnosticeerd met behulp van: één Transrectal Ultrasound-guided (TRUS) biopsie: met 10 tot 24 kernen afgenomen binnen 12 maanden voor registratie in de studie en waaruit het volgende blijkt:
 - Gleason 3 + 3 prostaatadenocarcinoom als een maximum,
 - Twee (2) tot drie (3) kernen positief voor kanker. Patiënten met slechts één positieve kern kunnen worden opgenomen, mits deze een kankerkernlengte van 3mm heeft
 - Een maximale kankerkernlengte van 5 mm in een kern.
- 2) Klinische fase tot T2a (pathologisch of radiologisch tot fase T2c toegestaan),
- 3) Serumconcentratie van prostaatspecifiek antigeen (PSA) van 10 ng/ml of minder.
- 4) Prostaatvolume gelijk is aan of groter dan 25 cc en minder dan 70 cc.
- 5) Mannelijke patiënten van 18 jaar of ouder.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Niet bereid zijn om randomisatie in één van beide armen van het onderzoek te accepteren
- 2) Elke eerdere of huidige behandeling van prostaatkanker, met inbegrip van chirurgie,

radiotherapie (extern of brachytherapie) of chemotherapie.

3) Elke chirurgische ingreep voor Benigne Prostaat Hyperplasie.

4) Een levensverwachting van minder dan 10 jaar.

5) Een aandoening of voorgeschiedenis van een ziekte of operatie die een extra risico kan vormen voor mannen die een VTP-procedure ondergaan.

6) Deelname aan een ander klinisch onderzoek of het krijgen van een onderzoeksproduct binnen 1 maand voor aanvang van het onderzoek.

7) Patiënt niet in staat het document met patiëntinformatie te begrijpen, toestemming te geven of de onderzoekstaken uit te voeren. Patiënt in hechtenis of verblijvend in een verpleeginrichting of revalidatiecentrum.

8) Contra-indicatie voor MRI (bijv. pacemaker, voorgeschiedenis van allergische reactie voor gadolinium) of factoren die het nauwkeurig lezen van een MRI van het bekken uitsluiten (bijv. heupprothese).

Onderzoekopzet

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:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-08-2011
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Lasertoestel en Dosimeter
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam: TOOKAD® Soluble
Generieke naam: Padeliporfin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-10-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-02-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-06-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-07-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-09-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-10-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-01-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2010-021900-93-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01310894

Register

CCMO

ID

NL33671.060.10