

Fase 2 multicentrische studie naar de respons op cabazitaxel in patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom en AR-V7 positieve of negatieve circulerende tumorcellen: de CARVE studie.

Gepubliceerd: 07-01-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het primaire doel van deze studie is om de PSA respons op cabazitaxel in mCRPC patiënten die progressie hebben getoond op docetaxel te exploreren en om deze respons te correleren aan de AR-V7 expressie in CTC's. Explorerende doelen zijn onder...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasma maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43532

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cabazitaxel in gemetastaseerd CRPC patiënten met AR-V7 CTC*s

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasma maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk

Synoniemen aandoening

gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom; uitgezaaide prostaatkanker resistent voor castratie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: bedrijf, Sanofi-aventis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Androgeen receptor splice varianten, Cabazitaxel, Circulerende tumorcellen, Gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is PSA respons, gedefinieerd als het een afname van * 50% van baseline gedurende behandeling, bevestigd na * 4 weken door een additionele PSA bepaling en om deze respons te correleren aan de AR-V7 expressie in CTC's.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn onder andere CTC respons, progressievrije overleving en totale overleving. Verder wordt gekeken naar de toxiciteit van cumulatief toegediend dosis cabazitaxel in tweede vs. derdelijns behandeling. De AR-V7 mRNA expressie evenals de mRNA expressie van andere splice variants in CTC's zal worden geëxploreerd, en we willen de impact bevestigen van de AR-V7 status in CTC's op respons van behandeling met abiraterone of enzalutamide.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Na falen van docetaxel behandeling, wat de standaardbehandeling is voor patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom (mCRPC), zijn momenteel meerdere behandelopties beschikbaar. De therapieën zijn niet één-

op-één vergeleken in tweedelijns mCRPC behandeling en tot nu toe is de optimale behandeloptie of behandelvolgorde onbekend. Twee van de behandelopties zijn gericht tegen de androgeenreceptor (AR), enzalutamide en abiraterone. Een derde optie is cabazitaxel, een taxaan. Resistentie voor anti-AR behandeling is op zijn minst deels het gevolg van signalering door inherent actieve AR splice varianten (AR-Vs) (1-8).

AR splice varianten ontstaan pas na ontwikkelen van een castratieresistente tumor uit de oorspronkelijke castratiegevoelige tumor, en kunnen verworven worden tijdens systemische behandeling van mCRPC. Om die redenen is analyse van de castratienaïeve primaire tumor niet informatief in de setting van tweedelijns behandeling van mCRPC. Circulerende tumorcellen (CTC*s) kunnen herhaaldelijk en op moment van interesse worden geanalyseerd. Recent is in een retrospectieve studie aangetoond dat de mRNA expressie van AR-V7 in CTC*s geassocieerd is met gebrek aan respons op anti-AR behandeling (9). AR-V7 mRNA expressie lijkt niet geassocieerd met resistentie voor cabazitaxel in onze retrospectieve pilot studie (Onstenk et al, Eur Urol 2015 Jul 15 [Epub ahead of print]).

Om die reden is onze hypothese dat de mRNA expressie van AR-V7 in CTC*s zoals geanalyseerd voor start van tweedelijns behandeling voor mCRPC geassocieerd is met PSA respons op cabazitaxel in patiënten die progressie hebben getoond op docetaxel.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om de PSA respons op cabazitaxel in mCRPC patiënten die progressie hebben getoond op docetaxel te exploreren en om deze respons te correleren aan de AR-V7 expressie in CTC's.

Explorerende doelen zijn onder andere PSA respons op cabazitaxel na enzalutamide of abiraterone behandeling in AR-V7 negatieve patiënten, de toxiciteit van tweede vs. derdelijns behandeling, de associatie van cabazitaxelspiegels in het bloed met PSA respons, en de impact van AR-V7 status in CTC's op resultaat van behandeling met enzalutamide of abiraterone.

Onderzoeksopzet

De studie is een multicentrische fase 2 studie. De behalend arts bepaalt welke behandeling zal worden gestart.

Initieel AR-V7 negatieve patiënten die behandeld worden met enzalutamide of abiraterone en vervolgens ziekteprogressie vertonen, kunnen nogmaals de screeningfase van de studie ondergaan en vervolgens worden behandeld met cabazitaxel indien op dat moment wel AR-V7 mRNA expressie wordt gevonden in CTC*s.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In alle patiënten wordt 2x 10 mL bloed afgenomen voor CTC telling en isolatie tijdens de screeningsfase. De behandeling met cabazitaxel bestaat uit een dosis van 25 mg/m² toegediend in driewekelijkse één uur-durende intraveneuze infusie, in combinatie met prednison 5mg tweemaal daags of 10mg eenmaal daags, volgens standaardbehandeling. In deze patiënten wordt nogmaals 2x 10mL bloed afgenomen tijdens de vierde kuur cabazitaxel voor CTC telling en isolatie. In deze patiënten wordt ook 4 x 5 mL bloed (voor start behandeling, eind van infusie, 2 uur en 6 uur na einde infusie) afgenomen voor farmacokinetische analyse. In patiënten behandeld met cabazitaxel wordt voor start van behandeling en voor elke kuur (elke 3 weken) 10 ml bloed afgenomen voor analyse van celvrij DNA in het plasma. In patiënten die met andere therapieën worden behandeld wordt 10 mL bloed afgenomen voor analyse van celvrij DNA in het plasma voor start van behandeling, na 12 weken behandeling en bij progressie van ziekte. AR-V7 negatieve patiënten die worden behandeld met enzalutamide of abiraterone en vervolgens progressie vertonen kunnen nogmaals de screeningsfase van de studie doorlopen. Hiervoor wordt nogmaals 2x 10 mL bloed afgenomen, evenals 1x 10 mL voor analyse van celvrij DNA in het plasma.

Inschatting van belasting en risico

Afhankelijk van de behandelarm wordt in totaal (voor telling en isolatie van CTC*s, analyse van celvrij DNA in plasma en farmacokinetische studies) 70 of 160 mL extra bloed afgenomen.

Cabazitaxel is standaard tweedelijns behandeling voor mCRPC patiënten. In de TROPIC trial was de meest voorkomende graad 3-4 bijwerking neutropenie (82%) (10). Ondanks de hoe incidentie van neutropenie was neutropene koorts zeldzaam (8%). De meest voorkomende niet-hematologische adverse event (AE) was diarree bij 47% van de patiënten (graad 3 of hoger in 6%) tijdens cabazitaxel behandeling, tegenover 11% (graad 3 of hoger in 1%) tijdens mitoxantrone. In de TROPIC trial zijn in totaal 18 cabazitaxel-behandelde patiënten overleden binnen 1 maand na laatste infusie als gevolg van bijwerkingen. In de mitoxantronegroep was er sprake van 3 overlijdens. De meest voorkomende oorzaak van overlijden in patiënten behandeld met cabazitaxel was neutropenie en de klinische gevolgen daarvan. De frequentie van hematologische bijwerkingen en hieraan gerelateerde overlijdens toont dat zorgvuldige monitoring en behandeling van ontstane symptomen noodzakelijks zijn tijdens cabazitaxel behandeling. Dosisreducties alsook ondersteunende maatregelen zoals toediening van granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) kan worden overwogen bij de behandeling van toxiciteit.

Patiënten die worden behandeld met cabazitaxel in het kader van de studie zullen frequent worden gezien op de polikliniek, in een frequentie overeenstemmend met de standaard behandeling bij cabazitaxel. Patiënten komen regelmatig terug in het kader van de studie zolang zij de studiebehandeling continueren, of wanneer zij hiermee gestopt zijn maar nog geen ziekteprogressie hebben gehad. Alle patiënten worden vervolgd voor overleving na staken van de behandeling. Voor het primaire eindpunt worden serieel, a 4 weken, bloedafnames gedaan voor kwantificatie van serum PSA. Radiologische evaluaties (botscans en CT/MRI scans van buik en bekken) worden verricht na 4 en 8 kuren cabazitaxel

ter evaluatie volgens de gemodificeerde RECIST 1.1 criteria.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
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)

- histologisch of cytologisch bevestigde diagnose adenocarcinoom van de prostaat zonder neuroendocriene differentiatie of kleincellige kenmerken
- Voortdurende androgeendeprivatie door middel van LHRH-agonisten/antagonisten of orchidectomie

- Serum testosteron < 50 ng/ml (1.7 nmol/L) binnen 21 dagen voorafgaand aan studie-inclusie
- Leeftijd 18 jaar of ouder
- Ziekteprogressie tijdens of na behandeling met doxetaxel, gedefinieerd als 1 of meer van de volgende criteria
 - o Minstens 3 opeenvolgende PSA stijgingen boven een referentiewaarde, met een interval van minstens 1 week tussen elke bepaling. PSA moet ≥ 2.0 *g/l ten tijde van screening
 - o Ziekteprogressie van het skelet gedefinieerd als het verschijnen van 2 of meer nieuwe lesies op een botscan (bevestigd met een tweede botscan na 6 weken)
 - o Ziekteprogressie van de weke delen volgens gemodificeerde RECIST 1.1 criteria
- ECOG performance status 0-2
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming volgens ICH-GCP richtlijnen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- niet kunnen of willen innemen van orale medicatie
- Geografische, psychologische of andere niet-medische aandoeningen die interfereren met follow-up
- Ongecontroleerde ernstige ziekte (inclusief ongereguleerde diabetes mellitus of actieve systemische of lokale bacteriële, virale, gist- of schimmelinfectie)
- Symptomatische hersenmetastasen of voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte die het begrijpen en geven van toestemming belemmert
- Chemotherapie of immuuntherapie (anders dan LHRH analogen) binnen 4 weken voor inclusie in de studie
- Eerdere behandeling met cabazitaxel
- Opeenvolgende behandeling met zowel abiraterone als enzalutamide na docetaxelbehandeling
- Radiotherapie op 40% of meer van het beenmerg
- Geschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreactie (*graad 3) op docetaxel
- Geschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreactie (*graad 3) op polysorbaat 80-bevattende medicatie
- Bekende overgevoeligheid voor corticosteroïden
- Gelijktijdige of geplande behandeling met sterke remmers of stimulators van cytochroom P450 3A4/5 (patiënten die deze medicatie reeds gebruiken dienen een week van tevoren gestopt te zijn)
- Gestoorde leverfunctie gedefinieerd als een van de onderstaande (bepaald binnen 21 dagen voor toewijzen behandelarm):
 - o Totaal bilirubine >1.5 x de bovengrens van de normaalwaarde (uitgezonderd patiënten met gedocumenteerde ziekte van Gilbert)
 - o Totaal bilirubine >1 x de bovengrens van normaal of aspartate aminotransferase (ASAT) >1.5 x de bovengrens van de normaalwaarde is toegestaan maar cabazitaxel dosis dient gereduceerd te worden tot 20mg/m².
- Gestoorde hematologische bloedwaarden gedefinieerd als een van de onderstaande (bepaald binnen 21 dagen voor toewijzen behandelarm):

- o Absoluut neutrofielengetal < 1.5 x 10⁹/L
- o Trombocyten < 100 x 10⁹/L
- o Hemoglobine < 6.2 mmol/L

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Afgewezen
Datum: 03-05-2016
Soort: Eerste indiening
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	EUCTR2015-003629-33-NL
CCMO	NL55865.078.15