

Een fase 1b, multicentrisch, open-labelonderzoek ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en voorlopige werkzaamheid van GemRIS 225 mg bij proefpersonen met spierinvasief transitioneel celcarcinoom van de blaas

Gepubliceerd: 28-11-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van tot 2 toedieningscycli van GemRIS gedurende tot 7 dagen per toedieningscyclus - Evalueren van de farmacokinetiek van blootstelling aan gemcitabine en 2',2'-difluorodeoxyuridine (dFdU,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46772

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 1b onderzoek naar de veiligheid & verdraagbaarheid van GemRIS bij MIBC

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Spierinvasief groeiende tumor in deblaas

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: TARIS Biomedical LLC

Overige ondersteuning: TARIS Biomedical LLC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GemRIS, Urotheelcel carcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid van GemRIS bij de inbrenging, tijdens twee perioden van 7 dagen blootstelling en bij verwijderingen.

Secundaire uitkomstmaten

- Verdraagbaarheid van GemRIS bij de inbrenging tijdens twee perioden van 7 dagen blootstelling en bij verwijderingen.
- Farmacokinetische analyse van bloed (in beide Groepen 1 en 2), urine (enkel in Groep 1), en lymfeklieren (enkel in Groep 2).
- Beoordeling van pathologische complete respons (pCR)-cijfer bij RC, gedefinieerd als de verhouding van proefpersonen met pathologisch bevestigde T0-ziekte in de chirurgische specimen van na de behandeling.
- Beoordeling van pathologische partiële respons (pPR)-cijfer bij RC, gedefinieerd als de verhouding van proefpersonen met pathologisch bevestigde ziekte $< T2$ in de chirurgische specimen van na de behandeling (omvat Ta, T1, Tis).
- Beoordeling van tumorcel dood zoals histologisch vastgesteld door bewijs van tumorcelapoptose en -cytotoxiciteit op het moment van RC in de blaas en

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Men schat dat er wereldwijd 2,7 miljoen gevallen van blaaskanker zijn. In ontwikkelingslanden bestaat de meerderheid van tumoren waarbij de blaas is betrokken, uit plaveiselcarcinoom. In de ontwikkelde landen zijn echter 90% van de gevallen transitioneel celcarcinoom. In de VS zijn er in 2015 meer dan 500.000 gevallen van blaaskanker met meer dan 70.000 nieuwe gevallen gediagnosticeerd en ongeveer 16.000 doden. Sinds 1975 is de incidentie van blaaskanker met bijna 40% toegenomen, hoofdzakelijk wegens de vergrijzing van de bevolking en de bijhorende ziektespecifieke risicofactoren, waaronder blootstelling aan sigaretten en industriële carcinogenen. Hoewel de meerderheid van de patiënten een niet-spierinvasieve ziekte vertoont, vertoont of ontwikkelt 20-40% invasieve ziekte, die levensbedreigend kan zijn. Radicale cystectomie (RC) blijft de zorgstandaard voor deze kankerbestrijding, maar deze operatie gaat gepaard met aanzienlijke morbiditeit. Systemische neoadjuvante chemotherapie heeft een verband aangetoond met een verbetering voor algehele overleving. Met name pathologische partiële en complete responses, alsook negatieve lymfeklierstatus, correleren met voordelen voor zinnvolle ziektevrijheid en algehele overleving. Systemische chemotherapie gaat echter samen met significante toxiciteit, en tot 80% van patiënten kan neoadjuvante en/of adjuvante regimes weigeren of er niet voor in aanmerking komen. Er is een aanzienlijke onvervulde behoefte voor doelgerichte intravesicale aflevering van neoadjuvante cytotoxische middelen vóór cystectomie.

Voorlopige resultaten van de eerste 10 proefpersonen in dit onderzoek (waarvan allen een residuele, macroscopisch zichtbare, exofytische, papillaire tumor hadden met een afmeting van ten minste 3 cm in grootte bij de start van behandeling) toonden aan dat 5 (50%) geen macroscopisch zichtbare tumor hadden na de behandeling, op het moment van RC. Bij de 5 resterende proefpersonen met zichtbare tumor bij RC, vertoonden 3 (20%) een duidelijke verkleining in volume van de exofytische tumor en de resterende 2 (20%) (die elk pT3-stadium ziekte had) had persistente macroscopische ziekte. Vier van de 10 proefpersonen (40%) hadden geen histologisch bewijs van residuele spierinvasieve ziekte bij cystectomie (< pT2), inclusief één proefpersoon met volledige pathologische respons (pT0). Negen van de 10 proefpersonen (90%) hadden geen nodale betrokkenheid op het moment van RC.

Doel van het onderzoek

- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van tot 2 toedieningscycli

van GemRIS gedurende tot 7 dagen per toedieningscyclus

- Evalueren van de farmacokinetiek van blootstelling aan gemcitabine en 2',2'-difluorodeoxyuridine (dFdU, een aan gemcitabine verwante metaboliet) in urine en plasma tijdens beide toedieningscycli van 7 dagen met GemRIS, en de herstelperiode van 14 dagen tussen beide GemRIS-toedieningscycli in Groep 1, en in Groep 2 om de blootstelling in plasma te evalueren aan het begin en einde van elke toedieningscyclus en blootstelling in lymfeklieren op het moment van RC
- Bepalen van de preliminaire anti-tumor effecten van de continue afgifte van gemcitabine bij cystectomie op de primaire blaastumor en locoregionale lymfeklieren
- Bepalen van de immunogene effecten van de continue afgifte van gemcitabine op het moment van de cystectomie
- Evalueren van de moleculaire subtypes van de TURBT-specimen en de correlatie met andere eindpunten (enkel in Groep 2)

Onderzoeksopzet

Prospectief, multicentrisch, openlabel-, multigroepsonderzoek van gemcitabine afgegeven in de blaas via GemRIS bij proefpersonen met spierinvasief transitioneel carcinoom van de blaas (klinisch aangeduid als MIBC). Beide onderzoeksgroepen ontvangen twee GemRIS toedieningscycli van 7 dagen alvorens een radicale cystectomie (RC) te ondergaan.

Voor elke groep wordt een eerste GemRIS geplaatst op onderzoeksdag 0 en de tweede wordt geplaatst op onderzoeksdag 21.

Groep 1 heeft ongeveer 10 proefpersonen die een zichtbare tumor hebben. Op onderzoeksdag 28 zal men bij deze proefpersonen verdergaan met RC.

Groep 2 heeft ongeveer 10 proefpersonen die een maximale resectie hebben gehad (d.w.z. geen zichtbare tumor [of zo weinig mogelijk] na een opnieuw uitgevoerde transurethrale resectie van blaastumoren [TURBT]) en deze krijgen een eerste GemRIS binnen 6 weken na TURBT. Voor proefpersonen die al pathologisch bevestigde MIBC hebben, kan de eerste GemRIS-inbrenging al op dezelfde dag als de herhalings-TURBT worden uitgevoerd. Voor de overige proefpersonen kan de eerste inbrenging gebeuren zodra MIBC pathologisch bevestigd is, zolang dit gebeurt binnen 6 weken, zodat de totale tijd waarin RC gebeurt binnen 12 weken is, consistent met de zorgstandaard. In Groep 2 zal men op onderzoeksdag 42 bij deze proefpersonen verdergaan met RC.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten met recentelijk gediagnosticeerde, histologisch bevestigde spierinvasieve transitioneel celcarcinoom van de blaas worden gescreeend na de geïnformeerde toestemming. Formele revaluatie van pathologische specimen wordt uitgevoerd door het onderzoekscentrum. Op onderzoeksdag 0 krijgen proefpersonen die nog steeds voldoen aan de inclusie- en exclusiecriteria, de eerste GemRIS transurethraal ingebracht via een TARIS-inbrenger. Voor beide Groepen 1 en 2 wordt de eerste GemRIS verwijderd via flexibele

cystoscopie op onderzoeksdag 7. Op onderzoeksdag 21 wordt een tweede GemRIS geplaatst via een TARIS-inbrenger in beide groepen. Bij proefpersonen die ingeschreven zijn in Groep 1, wordt hun tweede GemRIS verwijderd op onderzoeksdag 28. Het GemRIS kan verwijderd worden via cystoscopie of met de blaas op het moment van RC. Radicale cystectomie mag gebeuren binnen 1 week na dag 28. Bij proefpersonen die ingeschreven zijn in Groep 2, wordt hun tweede GemRIS verwijderd op onderzoeksdag 28 en RC wordt ingepland voor onderzoeksdag 42.

Inschatting van belasting en risico

Gemcitabine

Het is bekend dat gemcitabine een afname in het aantal witte bloedcellen in uw bloed kan veroorzaken. Dit kan leiden tot een verhoogd risico van infectie, koorts, aanzienlijke vermoeidheidsverschijnselen en een groter risico van bont en blauwe plekken op de huid. Het risico van deze bijwerking is minder dan 10%. Allergische reacties komen zelden voor, met een risico van minder dan 5% en kunnen mogelijk jeuk, rillingen, zwelling van het gezicht en ademhalingsproblemen omvatten.

GemRIS

Het is enorm belangrijk dat het GemRIS na ten laatste 7 dagen uit uw blaas wordt verwijderd. De onderzoeksarts en het team zullen hun uiterste best doen om ervoor te zorgen dat u uiterlijk op dag 7 na inbrenging beschikbaar bent (ze nemen bijvoorbeeld telefonisch contact op met u of uw familieleden). Als u van tevoren weet dat u zich niet kunt houden aan het bezoekschema, dan kunt u niet deelnemen aan dit onderzoek.

Er zijn risico's die gepaard gaan met het overschrijden van de limiet van 7 dagen:

- blootstelling aan gemcitabine gedurende meer dan 7 dagen
- inkapseling van het GemRIS (blaasweefsel groeit rond het GemRIS)
- de vorming van stenen in de blaas
- frequentere en intensievere blaasonderzoeken om het GemRIS en/of de stenen te verwijderen
- chirurgische ingre(e)p(en) om het GemRIS en/of de stenen te verwijderen
- urineweginfectie
- bloedvergiftiging

Er bestaat een risico dat een GemRIS beschadigd raakt bij het inbrengen. Als na inbrenging uit het blaasonderzoek blijkt dat dit het geval is, wordt het GemRIS onmiddellijk verwijderd. Er is een klein risico dat eventuele schade over het hoofd wordt gezien en in dat geval blijft het GemRIS ten hoogste 7 dagen in uw blaas. In dat geval is het mogelijk dat het GemRIS niet 'optimaal' werkt of kan worden uitgeplast.

Er is een heel klein risico dat het GemRIS kan worden uitgeplast. In dat geval moet u het GemRIS met handschoenen oppakken en overbrengen naar een speciale plastic zak die u krijgt. U moet dit melden aan het onderzoeksteam en de zak met u meebrengen bij het volgende UMC-bezoek.

Als een GemRIS beschadigd is in uw blaas of het komt eruit terwijl u plast, is

er een grote kans dat de onderzoeksarts bijkomende tests en ingrepen uitvoert, waaronder een extra blaasonderzoek, een CT-scan of een röntgenfoto van de buik.

Contactpersonen

Publiek

TARIS Biomedical LLC

Hartwell Avenue 113
Lexington, MA 02421
US

Wetenschappelijk

TARIS Biomedical LLC

Hartwell Avenue 113
Lexington, MA 02421
US

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 bewijs van spierinvasief transitioneel celcarcinoom van de blaas (klinisch stadium T2a-T3b). Proefpersonen met bewijs van metastatische nodale ziekte enkel aan de obturatorius of presacrale lymfeklieren mogen worden opgenomen (N1 M0). Proefpersonen

met een graad van fixatie van pelviszijwand komen niet in aanmerking.

2. In Groep 1 moeten proefpersonen residuele zichtbare tumor hebben na TURBT. In Groep 2 moeten proefpersonen volledig weggesneden zijn (d.w.z. geen zichtbare tumor of zo weinig mogelijk tumor) na opnieuw uitgevoerde TURBT binnen 6 weken voor onderzoeksdag 0.

3. Voldoende beenmerg-, lever- en nierfunctie, zoals beoordeeld door de volgende vereisten uitgevoerd binnen 21 dagen na toediening:

a) Hemoglobine * 9,0 g/dl

b) Absolute neutrofielentelling (ANC) * 1500/mm³

c) Trombocytentelling * 100.000/mm³

d) Totaal bilirubine * 1,5 x ULN (bovengrens van normaal)

e) Alanine aminotransferase (ALT) en aspartaat-aminotransferase (AST) * 2,5 x ULN

f) Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) * 30% (* 30 ml/min/1,73 m²)

4. Proefpersonen moeten bereid zijn om een cystoscopie te ondergaan tijdens onderzoek voor inbrenging en verwijdering van het experimenteel product.

5. In aanmerking komen voor en bereid zijn om radicale cystectomie te ondergaan op aanbeveling van behandelende uroloog.

6. Proefpersonen moeten neoadjuvante cisplatinegebaseerde combinatiechemotherapie weigeren (en de risico's en voordelen daarvan begrijpen) of niet in aanmerking komen voor cisplatinegebaseerde combinatiechemotherapie volgens de behandelende medische oncoloog.

7. Voorafgaande bestraling is toegestaan op voorwaarde dat geen bestraling werd toegepast op de urineblaas.

8. Schriftelijke geïnformeerde toestemming en akkoord voor vrijgave van verworven persoonlijke gezondheidsinformatie volgens plaatselijke wetgeving.

9. Leeftijd * 18 jaar bij het geven van de toestemming.

10. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten bereid zijn om betrouwbare anticonceptie toe te passen (met hormonen of een barrièremethode of onthouding) vanaf de ondertekening van de toestemmingsverklaring tot 4 weken na einde van de behandeling. Ook de partner(s) van een proefpersoon moet(en) een barrièremethode toepassen tijdens de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek en tot 4 weken na einde van de behandeling.

11. Mannen moeten bereid zijn om betrouwbare anticonceptie toe te passen om overdracht via de zaadcellen te vermijden (barrièremethode of onthouding) vanaf de ondertekening van de toestemmingsverklaring tot 4 weken na einde van de behandeling. Ook de partner(s) van een proefpersoon moet(en) een barrièremethode toepassen tijdens de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek en tot 4 weken na einde van de behandeling.

12. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve zwangerschapstest hebben in de 21 dagen vóór onderzoeksdag 0.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Actieve maligniteiten binnen 12 maanden met uitzondering van deze met een verwaarloosbaar risico op metastase of dood die behandeld worden met verwachte curatieve uitkomst.

2. Voorafgaande systemische chemotherapie voor transitioneel celcarcinoom van de blaas.

- Een andere voorafgaande systemische chemotherapie voor een niet-urotheelcarcinoom moet > 5 jaar voor de aanvang van het onderzoek zijn afgerond.
3. Eerdere blootstelling aan instillaties met gemcitabine.
 4. Huidige andere intravesicale chemotherapie krijgen.
 5. Gelijktijdige klinisch significante ontstekingen zoals bepaald door de behandelende onderzoeker.
 6. Aanwezigheid van anatomie in de blaas of urinebuis die in de mening van de onderzoeker de veilige plaatsing, het verblijf of de verwijdering van GemRIS kan verhinderen.
 7. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van vesico-ureterale reflux of de aanwezigheid van een ureterale verblijfsstent of nefrostomiebuis op het moment van de screening.
 8. Bewijs van blaasperforatie bij de diagnostische cystoscopie.
 9. Radiotherapie van het bekken toegediend in minder dan 6 maanden vóór registratie. Proefpersonen die * 6 maanden vóór registratie radiotherapie hebben gekregen, moeten met cystoscopie de afwezigheid of de symptomen van bestralingscystitis kunnen aantonen.
 10. Resterend urinevolume in de blaas na plassen (PVR) > 250 ml.
 11. Bekende overgevoeligheid voor gemcitabine of chemisch gerelateerde geneesmiddelen.
 12. Bekende overgevoeligheid voor de bestanddelen van het geneesmiddel, bestanddelen van het hulpmiddel of materialen van TARIS-inbrenger.
 13. Actieve, niet-gecontroleerde urogenitale bacteriële, virale of schimmelinfecties, inclusief urineweginfecties die in de mening van de onderzoeker gecontra-indiceerd zijn voor deelname. Een schimmelinfectie van de huid/nagels is geen exclusie criterium. Proefpersonen met actieve gordelroos (infectie met varicella-zoster-virus) zijn uitgesloten van deelname aan het onderzoek.
 14. Gebruik van een experimenteel product in de 30 dagen of 5 halfwaardetijden, indien dit langer is, vóór onderzoeksdag 0.
 15. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van significante hart- en vaat-, long-, lever-, nier-, maag-darm-, gynaecologische, endocriene, immunologische, dermatologische, neurologische of psychiatrische aandoening of ziekte die in de mening van de onderzoeker gecontra-indiceerd is voor deelname.
 16. Voorgeschiedenis van diagnose van neurogene blaas.
 17. Gelijktijdig gebruikte immunosuppressieve medicatie, zoals methotrexaat of TNF-remmers, in de 2 weken vóór onderzoeksdag 0, exclusief steroïdetoedieningen van * 5 mg per dag.
 18. Voorgeschiedenis van een van de volgende zaken in de 3 maanden vóór het screeningbezoek:
 - Belangrijke ziekte of grote operatie (met vereiste ziekenhuisopname), inclusief operatie aan het bekken of de onderrug of een ingreep niet gerelateerd aan blaaskanker; de meeste poliklinische ingrepen sluiten deelname niet uit.
 - Nier- of urineleidersteen of -instrumentatie.
 - Bevalling
 19. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger zijn (positieve zwangerschapstest op urine bij screening) of borstvoeding geven, of die zwanger kunnen worden en geen betrouwbare anticonceptie toepassen.
 20. Problemen om bloedmonsters af te staan.
 21. Niet bereid of niet in staat om de informatiebrief en toestemmingsverklaring te ondertekenen, of om de vereisten van dit protocol na te leven, inclusief aanwezigheid van een (lichamelijke, geestelijke of sociale) aandoening waardoor het twijfelachtig is of de

proefpersoon naar de geplande bezoeken of opvolging zal komen.

22. Andere niet-gespecificeerde redenen die in de mening van de onderzoeker of TARIS de proefpersoon ongeschikt maken voor deelname.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 29-08-2018

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: TARIS aangepaste inbrenger

Registratie: Geen registratie

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: niet beschikbaar

Generieke naam: niet beschikbaar

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-11-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-03-2018

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2017-004023-70-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02722538
CCMO	NL63661.091.17

Resultaten

Einddatum onderzoek:	02-05-2019
Datum resultaten gemeld:	06-04-2020

Datum eerste publicatie onderzoek
01-04-2020