

Fase 2 multicentrische eenarmige studie naar de respons op cabazitaxel in patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom en ARV7 positieve circulerende tumorcellen

Gepubliceerd: 07-09-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Het primaire doel van deze studie is om te exploreren wat de PSA respons op cabazitaxel is in mCRPC patiënten die progressie hebben getoond op docetaxel en die AR-V7 positieve CTCs hebben. Explorerende doelen zijn PSA respons in derdelijns...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47078

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cabazitaxel in mCRPC patiënten met AR-V7 positieve CTC's

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata 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 prostaatkarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is PSA respons, gedefinieerd als een *50% PSA afname vanaf baseline onder therapie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn onder andere CTC respons, progressievrije overleving en totale overleving op cabazitaxel in AR-V7 positieve patiënten en toxiciteit van en cumulatief toegediend dosis cabazitaxel in tweede vs. derdelijns behandeling. Ook wordt gekeken naar de relatie tussen systemische cabazitaxel blootstelling en respons.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Na falen van docetaxel behandeling, wat de standaardbehandeling is voor patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatkarcinoom (mCRPC), zijn momenteel meerdere behandelopties beschikbaar. 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)

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 tweedelijs 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 (Antonarakis et al. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):1028-38). AR-V7 mRNA expressie lijkt niet geassocieerd met resistentie voor cabazitaxel in onze retrospectieve pilot studie (Onstenk et al. Eur Urol. 2015 Dec;68(6):939-45) en in 2 andere retrospectieve studies (Antonarakis et al. JAMA Oncol. 2015 Aug;1(5):582-9; Scher et al. JAMA Oncol. 2016 Jun 4).

Om die reden is onze hypothese is dat de aanwezigheid van AR-V7 positieve CTC's in patiënten die progressie hebben getoond op docetaxel, geen invloed heeft op de PSA respons op cabazitaxel in tweede- of derdelijksbehandeling.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om te exploreren wat de PSA respons op cabazitaxel is in mCRPC patiënten die progressie hebben getoond op docetaxel en die AR-V7 positieve CTCs hebben.

Explorerende doelen zijn PSA respons in derdelijks cabazitaxel behandeling, de toxiciteit van tweede vs. derdelijks cabazitaxel behandeling en de farmacokinetiek van cabazitaxel gerelateerd aan respons. Er wordt ook gekeken naar de associaties van andere AR splice variants en de response op cabazitaxel, het verschil tussen AR splice variant voor en tijdens therapie, om inzicht te krijgen in de mechanismes van resistentie en om resistentie voor behandeling vroegtijdig te kunnen voorspellen. Ook analyseren we cfDNA veranderingen tijdens behandeling en tumorspecifieke mutaties.

Onderzoeksopzet

De studie is een multicentrische eenarmige fase 2 studie.

Patiënten die voldoen aan alle in- en geen van de exclusiecriteria komen in de prescreening. In al deze patiënten wordt bloed afgenomen voor CTC isolatie. Indien patiënten 3 of meer CTC's hebben met AR-V7 expressie komen patiënten in aanmerking voor behandeling met cabazitaxel in studieverband.

Patiënten die doorstromen naar de behandelfase van de studie zullen worden behandeld met driewekelijks cabazitaxel 25mg/m² in combinatie met 10mg prednison per dag.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Prescreening (alle patiënten): - afname 2x 10mL bloed voor CTC isolatie. Behandelfase (patiënten die 3 of meer positieve AR-V7 CTC's hebben): - afname 4x 5mL tijdens 1e cyclus cabazitaxel voor farmacokinetiek - afname 2x 10mL bloed voor CTC isolatie na de 3e cyclus cabazitaxel - afname 10x 10mL bloed voor analyse van celvrij DNA in plasma tijdens behandeling Follow up fase (patiënten die gestaakt zijn met therapie voordat er progressie op is getreden) - afname 10mL bloed voor analyse van celvrij DNA in plasma, iedere 3 maanden, tot progressie, overlijden of studie cut-off

Inschatting van belasting en risico

Afhankelijk van de behandelarm wordt tussen de 20 en 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 hoge 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 behandeld worden in het kader van de studie, worden frequent 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

Dr. Molenwaterplein 40
Rotterdam 3015GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molenwaterplein 40
Rotterdam 3015GD
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 LHRHagonisten/antagonisten of orchidectomie
- Serum testosteron < 50 ng/ml (1.7 nmol/L) binnen 21 dagen voorafgaand aan start van behandeling (alleen indien patient meedoet aan het hoofdonderzoek)

- 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 ng/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)

- 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
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-02-2017
Aantal proefpersonen:	125
Type:	Werkelijke 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:	07-09-2016

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-10-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2016-002993-11-NL
CCMO	NL58639.056.16